Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. H. L. Krüskemper

MÖGLICHKEITEN UND ERFOLGE EINER KONSERVATIVEN THERAPIE DER ENDOKRINEN OPHTHALMOPATHIE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

S u s a n n e T h o r

1981

Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. H. L. Krüskemper

MÖGLICHKEITEN UND ERFOLGE EINER KONSERVATIVEN THERAPIE DER ENDOKRINEN OPHTHALMOPATHIE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

S u s a n n e T h o r

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. M. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. F. A. Horster

Koreferent
gez.: Prof. Dr. W. Wildmeister

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER ENDOKRINEN OPHTHALMOPATHIE	7
B.	KLASSIFIKATION	9
C.	BESCHWERDEN UND BEFUNDE	12
D.	TECHNISCHE DIAGNOSE	14
E.	THERAPIEMÖGLICHKEITEN	16
F.	FRAGESTELLUNG	19
G.	METHODIK	20
H.	ERGEBNISSE	21
I.	DISKUSSION	39
K.	ZUSAMMENFASSUNG	45
	LITERATURVERZEICHNIS	49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0026

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

CT	=	Computertomogramm
E.O. (e.o.)	=	endokrine Ophthalmopathie
EU (eu)	=	Euthyreose bzw. euthyreot
HT (ht)	=	Hyperthyreose bzw. hyperthyreot
MIF	=	Migrations-Inhibitions-Faktor
TDI	=	Thyreotropin Displacing Immunglobulins
TRH	=	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	=	Thyreoidea stimulierendes Hormon = Thyreotropin

A. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER ENDOKRINEN OPHTHALMOPATHIE

Wie aus neueren wissenschaftlichen Untersuchungen (REINWEIN, 31,32, SCHLEUSENER, 33,36,37) ersichtlich, zählen die Krankheitsbilder Hyperthyreose vom Typ des Morbus BASEDOW und die sogenannte endokrine Ophthalmopathie zu den Autoimmun-Krankheiten; beide jedoch haben eine eigenständige Nosologie, auch wenn sie oft zusammen auftreten.

Beide Erkrankungen scheinen genetisch determiniert und durch autoimmunologische Vorgänge auslösbar zu sein. Indirekte Hinweise für einen autoimmunologischen Prozeß sind:

familiäre Häufung,
auffallend häufige Inzidenz bestimmter HLA-Antigen-Gruppen bei Patienten und Angehörigen,
organspezifische Antikörper.

Außerdem begleiten Spontanremissionen und Rezidive den autoimmunologischen Prozeß.

Da bis heute die Immunpathogenese der endokrinen Ophthalmopathie nicht eindeutig geklärt ist, wurde versucht, eine zelluläre Immunisierung bei den an einer endokrinen Ophthalmopathie erkrankten Patienten nachzuweisen. Zu diesem Zweck hat man den Migrations-Inhibitions-Test angewendet, der die Hemmung der Migration von sensibilisierten Lymphozyten in Gegenwart von spezifischem Antigen als Nachweiskriterium benutzt (47).

Wie WALTHER (47) in ihrer Dissertationsschrift dargestellt hat, wird "der Migrations-Inhibitions-Faktor in Gegenwart des spezifischen Antigens freigesetzt und von sensibilisierten Lymphozyten produziert. Der Faktor ist hitzestabil und nicht dialysabel, er wird durch Trypsin inaktiviert und hat ein Molekulargewicht von etwa 70.000.

Der Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) verhindert die Wanderung der Leukozyten aus einem Kapillarröhrchen in ein Kulturmedium."

VOLPE und Mitarbeiter (46) konnten in den Lymphozytenkulturen von BASEDOW-Patienten eine MIF-Aktivität nach Inkubation mit Schilddrüsenextrakten nachweisen. Dies stellt einen direkten Beweis für zellständige Immunität dar.

Die Arbeiten von REINWEIN (31) und SCHLEUSENER (33,36,37) verdeutlichen, daß man neben autoimmunologischen Vorgängen bei der endokrinen Ophthalmopathie auch histologisch in den Augenmuskeln und im retrobulbären Fettgewebe Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen findet. Makroskopisch zeigt sich eine Verquellung der Augenmuskeln, die ultrasonographisch oder mit Hilfe des Computertomogramms nachweisbar ist (24,44). Die Muskeln können sich nicht mehr entspannen, was zur Bewegungseinschränkung der Bulbi mit dem Symptom "Doppelbilder" führt. Durch Proliferation von Fibroblasten, die kollagene Fasern bilden und saure Mukopolysaccharide synthetisieren und sezernieren, kommt es zu Wassereinlagerung im Retrobulbärraum; diese und die vergrößerten Augenmuskeln bedingen den schlechten Abfluß aus Lymphgefäßen und Venen, was zu periorbitalen und subkonjunktivalen Ödemen führt.

Auffällig ist, daß die endokrine Ophthalmopathie nie im Zusammenhang mit einem autonomen Adenom der Schilddrüse auftritt.

B. KLASSIFIKATION

Man unterscheidet nach Vorschlag der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie vier Formen der endokrinen Ophthalmopathie (22):

- endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose
- endokrine Ophthalmopathie mit sekundärer Euthyreose
- endokrine Ophthalmopathie mit primärer Euthyreose
- endokrine Ophthalmopathie mit sekundärer Hypothyreose

Endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose bedeutet, daß vor oder bei Ausbruch der endokrinen Augensymptome eine hyperthyreote Stoffwechsellage besteht, die nicht behandelt ist, oder, daß zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Hyperthyreose nachweisbar ist. Diese Form des Krankheitsbildes wurde schon von BASEDOW und GRAVES beschrieben (1,10).

Endokrine Ophthalmopathie mit sekundärer Euthyreose weist anamnestisch auf eine erfolgreich behandelte Hyperthyreose hin.

Endokrine Ophthalmopathie mit primärer Euthyreose heißt, daß bei Patienten mit dieser Form der Krankheit in der Anamnese kein Anhalt für eine Schilddrüsenfunktionsstörung besteht.

Bei der endokrinen Ophthalmopathie mit sekundärer Hypothyreose handelt es sich um die Tatsache, daß nach einer erfolgreich behandelten Hyperthyreose eine hypothyreote Stoffwechsellage und eine persistierende endokrine Ophthalmopathie nachzuweisen ist.

SOLOMON und Mitarbeiter (39) unterteilen die endokrine Ophthalmopathie bezüglich des Zusammenhanges zwischen Augensymptomen und der Schilddrüse in:

- eine Ophthalmopathie mit Nachweis von Schilddrüsenantikörpern,
- eine isolierte Ophthalmopathie (ohne Struma, ohne Antikörper, mit positivem Suppressionstest),
- eine gemischte Form ohne Struma mit teils positivem, teils negativem Suppressionstest sowie teils positivem, teils negativem Nachweis von schilddrüsenstimulierenden Antikörpern (TSI).

Um den Verlauf, den Schweregrad und die Prognose der endokrinen Ophthalmopathie besser beurteilen zu können, wurde eine Klassifikation aufgestellt. WERNER hat 1969 in Verbindung mit der American Thyreoid Association folgende Klassifikation publiziert. Sieben Stadien (0 - 6) der Augensymptomatik werden voneinander abgehoben (50):

0 no physical signs or symptoms
1 only signs, no symptoms (signs limited to upper lid retraction, stare and lid lag)
2 soft-tissue involvement (symptoms and signs)
3 proptosis
4 extraocular muscle involvement
5 corneal involvement
6 sight loss (optic nerve involvement).

Diese Unterteilung entspricht einer klinischen Beschreibung, sagt aber nichts über den Schweregrad der Krankheit aus, da jedes Symptom mit jedem anderen beliebig kombiniert sein kann.

In einer neueren Veröffentlichung gibt WERNER 1977 eine differenziertere Einteilung, in der er zu den Stadien 2 - 6 eine Unterteilung o, a, b, c angibt (51).

o bedeutet absent = das Symptom fehlt,
a minimal = das Symptom ist leicht,
b moderate = das Symptom ist mittelschwer,
c maximal = das Symptom ist schwer ausgeprägt.

Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hat die erste Klassifikation von WERNER (1969) im wesentlichen unverändert übernommen (22).

I. Oberlidretraktion (DALRYMPLE' Phänomen), Konvergenzschwäche

II. Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie)

III. Protrusio bulbi sive bulborum (pathologische Hertelwerte, mit und ohne Lidschwellungen)

IV. Augenmuskelparesen (Unscharf- oder Doppeltsehen)

V. Hornhautaffektionen (meistens Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)

VI. Sehausfälle bis Sehverlust (Beteiligung des Nervus opticus).

C. BESCHWERDEN UND BEFUNDE

Bei der klinischen Untersuchung sieht man uncharakteristische, aber auch typische Befunde. Die Patienten geben subjektive Lokalbeschwerden im Bereich der Augen an. Dazu gehören: Druck hinter dem Auge, Fremdkörpergefühl, Tränenfluß, flüchtige oder ständige Doppelbilder, Licht- und Zugempfindlichkeit. Typisch ist, daß die Beschwerden morgens - also nach längerem Liegen - stärker sind und sich im Laufe des Tages bessern. Die Allgemeinbeschwerden schließen Kopfschmerzen, Schwellungen im Bereich des Gesichtes und der Hände, Leistungsminderung und depressive Verstimmung ein.

Objektivierbare Symptome sind: weite Lidspalte,
Oberlidretraktion = Zeichen nach DALRYMPLE;
das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten = Zeichen nach v. GRAEFE;
Konvergenzschwäche = Zeichen nach MOEBIUS;
Affektionen der Horn- und Bindehaut, Lidödeme, Exophthalmus (17,18,19,31,41,42).

Für ULLERICH und FISCHEDICK (42) kommt der Erweiterung der Lidspalte keine diagnostische Bedeutung zu, da bei jeder axialen Protrusio des Auges die Lidspalte auseinandergedrängt wird.

Pathognomonisch sind die Retraktion des Oberlides und das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten. Diese Befunde werden durch morphologische Veränderungen des Muskulus levator palpebrae verursacht. Ein weiteres Zeichen für die diagnostische Abklärung gegenüber anderen raumfordernden Prozessen der Orbita ist die axiale Verdrängung des Bulbus nach vorn. Seitliche Verschiebungen in vertikaler oder horizontaler Richtung kommen bei endokriner Ophthalmopathie praktisch nicht zur Beobachtung.

Nach REINWEIN (31) ist die asymmetrische Doppelseitigkeit der Kardinalsymptome: Exophthalmus, eingeschränkte Beweglichkeit der Bulbi und Lidödeme pathognomonisch für die endokrine Ophthalmopathie. Ophthalmologisch findet sich nach ULLERICH und FISCHEDICK (41) weder eine Visusänderung, noch eine Stauungspapille, noch Veränderungen des Augenhintergrundes.

Allgemein gilt: Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperthyreose finden sich die typischen Symptome dieser Erkrankung wie Wärmeintoleranz, Gewichtsabnahme, Tachykardie, Tremor der Hände, Adynamie und verschiedene andere.

Bei der endokrinen Ophthalmopathie mit euthyreoter Stoffwechsellage ist eine spezifische Schilddrüsenüberfunktionssymptomatik nicht zu erkennen.

D. TECHNISCHE DIAGNOSE

Liegt aufgrund der Beschwerden und Befunde der Verdacht auf eine endokrine Ophthalmopathie vor, kann die Diagnose bei gleichzeitigem Bestehen einer Hyperthyreose ziemlich leicht gestellt werden, da klinische Daten und schilddrüsenspezifische Laboruntersuchungen im Sinne einer Hyperthyreose ausfallen: das heißt, L-Trijodthyronin im Serum ist immer, L-Thyroxin ist meist erhöht, der Suppressionstest fällt negativ aus, der 131-J-Umsatz im Radiojodtest (PB^{131}J) ist über die Norm erhöht, der TRH-Test ist negativ. Liegt eine euthyreote Stoffwechsellage vor, ist die Diagnosestellung "endokrine Ophthalmopathie" erschwert; andere raumfordernde Prozesse der Orbita sind - besonders bei einseitigem Exophthalmus - differentialdiagnostisch zu erwägen und auszuschließen.

In den ersten beiden Manifestationsjahren, wenn die Ophthalmopathie mit Euthyreose noch endokrinologisch und immunologisch aktiv ist, fallen schilddrüsenspezifische Tests pathognomonisch aus; der Suppressionstest ist negativ, ebenso der TRH-Test (17,18,19,31,36,42).

Der MIF-Test wird als empfindlicher "in vitro" Test betrachtet, um zelluläre Immunität nachzuweisen (47). Er basiert auf der Beobachtung, daß Lymphozyten einen Migrations-Inhibitionsfaktor produzieren, wenn sie in Kontakt mit einem spezifischen Antigen treten, gegen das sie vorher sensibilisiert worden sind. Dies kann Schilddrüsenantigen wie auch retrobulbäres Muskelgewebe sein. Bei der hyperthyreoten und euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie findet sich eine positive Reaktion gegen retrobulbäres Muskelantigen, so daß dieser Test zur diagnostischen Abklärung einer endokrinen Ophthalmopathie herangezogen werden kann, für die Praxis aber zu aufwendig ist (47,54).

Bei weiter unklaren Befunden, vor allem bei einseitigem Exophthalmus, sind Spezialuntersuchungen notwendig,

wozu sich besonders die Orbita-Computertomographie anbietet, um andere raumfordernde Prozesse auszuschließen. Dabei kann sowohl das Ausmaß des Exophthalmus wie auch der Befall der Rektusmuskulatur exakt gemessen werden (44).

Kann eine CT-Untersuchung nicht durchgeführt werden, so sind Röntgenspezialaufnahmen der Orbita oder die konventionelle Tomographie der Orbita-Randung und der Orbita-Spitzen angezeigt.

Eine histologische Beurteilung des retrobulbären Gewebes mittels Probeexcision, oder die Myographie der extraoculären Muskeln sind weitere diagnostische Möglichkeiten, die aber selten zur Anwendung kommen (31,42).

E. THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie stehen verschiedene - stets symptomatische - Verfahren zur Verfügung. Geht man von den klinischen und laborchemischen Gegebenheiten aus, so ergeben sich zwei funktionsbezogene therapeutische Ansätze:

A) Endokrine Ophthalmopathien mit Hyperthyreose werden prinzipiell zunächst wie jede BASEDOW-Hyperthyreose behandelt (5); das heißt, die Patienten erhalten Thyreostatika, oder es wird eine Radiojodresektion der Schilddrüse oder eine subtotale Strumektomie durchgeführt. Diese Verfahren kommen entweder allein oder kombiniert oder hintereinander zur Anwendung. In der Praxis richtet sich die Hyperthyreosetherapie nach folgenden Gesichtspunkten:

Eine antithyreoidale Medikation mit z. B. Thiamazol wird vor allem bei jugendlichen Patienten und bei Patienten ohne Struma durchgeführt, ebenso vor einer Schilddrüsenoperation oder bis zum Wirkungseintritt einer Radiojodtherapie. Nachteile dieser Therapie sind nach EMRICH und Mitarbeiter (5), FISCHEDICK und ULLERICH (7), HORSTER (17,19), die hohe Rezidivquote, lange Behandlungszeit, allergisch-toxische Reaktionen, strumigene Wirkung und Verschlechterung endokriner Augensymptome.

Eine operative Therapie kommt vor allem bei Hyperthyreosen mit Struma in Frage, wenn diese lokale Komplikationen verursacht, wie z. B. Verdrängungserscheinungen, oder bei erfolgloser medikamentöser Therapie. Die Resektion der Schilddrüse mittels Radiojod wird vor allem bei Hyperthyreosepatienten bevorzugt, die älter als vierzig Jahre sind; oder sie wird angewandt bei Rezidiven nach medikamentöser oder operativer Behandlung.

Bei der operativen Therapie wie auch bei der Resektion mittels Radiojod muß besonders darauf geachtet werden, daß posttherapeutisch keine Hypothyreose auftritt, da diese sich negativ auf den Augenbefund auswirkt (5,7,52).

Ein wichtiges Kriterium bei der Behandlung der Hyperthyreose ist, daß keine abrupte Änderung der Stoffwechsellage erfolgt (16).

Mit der Remission der Hyperthyreose ist in etwa 30 - 50 % ein Rückgang der Augensymptome verbunden (5,44,54).

B) Endokrine Ophthalmopathien ohne Hyperthyreose können als "sekundäre" Ophthalmopathie nach Remission einer Hyperthyreose persistieren oder als "primäre" Ophthalmopathie eine klinisch manifeste Hyperthyreose vermissen lassen. Hier besteht die Basistherapie in dem Bemühen, eine Euthyreose zu garantieren, d. h. durch Applikation von Thyroxinpräparaten eine stabile Stoffwechsellage aufrechtzuerhalten oder - bei intermittierenden Hyperthyreoseepisoden - antithyreoidale Substanzen zu verabreichen.

Eine erfolgreiche Beeinflussung der endokrinen Ophthalmopathie hat demnach bei A und B eine Euthyreose zur Voraussetzung. Als spezielle Therapieverfahren gegen die endokrinen Augensymptome stehen derzeit zur Verfügung:

1) eine antiphlogistische und immunsuppressive Medikation mit Glukokortikoiden,
2) eine antiphlogistische und antiödematöse Bestrahlung des Retrobulbärraumes,
3) eine lymphokinetische Medikation mit z. B. Venalot^{R} (d. h. eine Kombination von Cumarin und Troxerutin) unter der Hypothese, daß die bei der endokrinen Ophthalmopathie pathogenetisch wirksamen lokalen Myxödeme in Augenmuskeln, Lidern und im Retrobulbärgewebe Lymphödemen entsprechen und der Lymphabfluß von Vorteil ist (8,11).

Auch Immunsuppressiva zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie werden heute diskutiert (20,48). Über Vor- und Nachteile einer solch eingreifenden Therapie laufen noch Untersuchungen, so daß dieses Therapieverfahren hier nicht berücksichtigt wird.

Als allgemeine Maßnahmen sind zu erwähnen, nächtliches Hochlagern des Kopfes, Sedierung, Augentropfen und getönte Brillengläser mit Seitenschutz.

Nur noch extrem selten wird heute eine operative Dekompression der Orbita durchgeführt (7,11,17,29,32, 34,52,54).

Gewisse Gefahren indizieren spezielle ophthalmologische Maßnahmen, wie z. B. eine Tarsorrhaphie als Keratitisprophylaxe. Auch kosmetische und funktionelle Operationen werden durchgeführt, wenn die endokrine und immunpathogenetische Aktivität erloschen ist, d. h., ein irreversibler Zustand erreicht ist.

F. FRAGESTELLUNG

Unter Berücksichtigung der noch ungeklärten Pathogenese und der diffizilen Diagnostik, soll die Arbeit zu folgenden Fragen Stellung nehmen, von deren Beantwortung eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten erwartet wird:

1) Zur Anamnese: Wieviel Zeit verstrich zwischen den ersten Beschwerden und der definitiven Diagnose einer endokrinen Ophthalmopathie?

2) Welche therapeutischen Verfahren wurden bevorzugt verwendet?

3) Zeigen sich Beziehungen zwischen Art und Dauer der Augensymptome einerseits und dem - auf welchem Weg auch immer - erreichten therapeutischen Erfolg?

4) Ergeben sich gewisse Hinweise auf symptombezogene therapeutische Möglichkeiten?

5) Hängt die Prognose des Leidens von meßbaren Umständen ab, z. B. Früherkennung, begleitende Hyperthyreose, Alter des Patienten oder anderen bisher unbekannten Parametern?

G. METHODIK

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden katamnestische Untersuchungen in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Universitätsklinik C und Poliklinik Düsseldorf durchgeführt.

Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen die Diagnose in dieser Klinik gestellt wurde und deren Krankheitsverlauf durch Kontrolluntersuchungen verfolgt werden konnte, bis ein stationärer Zustand des Leidens festzustellen war. Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich somit auf Patienten, die durch eine Zuweisung in eine Spezialambulanz selektiert waren; die Ergebnisse dürfen deshalb nicht als repräsentativ für die allgemeine Morbidität gelten.

Es wurden Krankengeschichten der Jahre 1969 bis 1978 ausgewertet, da in dieser Zeit die klinische und labortechnische Diagnostik einheitlichen Kriterien folgte. Zur Auswertung gelangten 148 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. Diese Patienten suchten ausschließlich wegen ihrer ungeklärten Augensymptomatik die Ambulanz auf und nicht etwa wegen einer floriden Hyperthyreose oder einer auffälligen Struma. Deshalb wurden auch nicht Patienten mit akuter oder beständiger Hyperthyreose mit Ophthalmopathie vom Typ BASEDOW berücksichtigt. Dennoch befinden sich unter den Patienten mit endokriner Ophthalmopathie einige bis zur Erstuntersuchung unbekannte Hyperthyreosen.

H. ERGEBNISSE

23 der 148 untersuchten Patienten waren männlichen (= 15,5 %), 125 Patienten weiblichen Geschlechtes (= 84,5 %) (s. Abb. 1).

Frauen sind wesentlich häufiger von dieser Krankheit betroffen als Männer, und zwar im Verhältnis männlich: weiblich wie 1:5,4.

40 dieser Patienten können zur Beurteilung eines Therapieerfolges nicht berücksichtigt werden, da zu wenig Kontrolluntersuchungen in der Schilddrüsenambulanz stattfanden. So kann nur bei 108 Patienten eine vergleichbare Aussage über Verlauf und Therapieerfolg bei endokriner Ophthalmopathie dargestellt werden.

Die Altersverteilung zeigt eine Aufstellung, die auf die Erstuntersuchung in der Schilddrüsenambulanz Bezug nimmt. Aus dieser Aufstellung (s. Abb. 2) läßt sich erkennen, daß die Erkrankung ihr Maximum im fünften Lebensjahrzehnt hat. Die Abbildung 2 verdeutlicht weiter, daß etwa 75 % aller Patienten zwischen 30 und 60 Jahre alt sind. Der Prozentwert für den Ausbruch einer endokrinen Ophthalmopathie bei Männern und Frauen sowohl vor dem 30. als auch nach dem 60. Lebensjahr liegt bei 12,5 %.

Differenziert man die Altersverteilung nach Geschlechtern (s. Abb. 2b und 2c), so ergibt sich für männliche und weibliche Patienten ein Manifestationsgipfel im fünften Lebensjahrzehnt.

Die erhobene Anamnese und die laborchemischen Untersuchungen ermöglichen die Unterteilung der Patienten in drei Gruppen. So wird unterschieden zwischen:

1) Patienten, deren Anamnese keinen Hinweis für eine Schilddrüsenfunktionsstörung bietet, und die bei der Erstuntersuchung in der Schilddrüsenambulanz

eine eutyhreote Stoffwechsellage aufwiesen:
sogenannte "primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie".

2) Patienten, die berichten, eine Hyperthyreose mit oder ohne Struma gehabt zu haben, wo der Befund aber eindeutig macht, daß sie jetzt eine Euthyreose haben: sogenannte "sekundär euthyreote endokrine Ophthalmopathie ".

3) Patienten, die unter einer endokrinen Ophthalmopathie und einer gleichzeitig bestehenden Hyperthyreose leiden, benannt als "endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose".

Kein Patient des untersuchten Kollektivs fiel unter die vierte in der Literatur angegebene Gruppe, die sogenannte "endokrine Ophthalmopathie mit sekundärer Hypothyreose".

Diese drei Formen der endokrinen Ophthalmopathie fassen die Abbildungen 3 und 4 zusammen.

Aus der Abbildung 3 ergibt sich, daß bei 70 von 148 untersuchten Patienten (= 47,3 %) kein spezifischer Anhalt für eine Schilddrüsenfunktionsstörung gefunden werden konnte, wohingegen bei 50 Patienten (= 33,8 %) eine Funktionsstörung nach der erhobenen Anamnese wirklich bestanden hat, und bei 18 Patienten (= 18,9 %) eine unbekannte Schilddrüsenüberfunktion bei der Erstuntersuchung festgestellt wurde. Unterteilt man diese Patienten nach Geschlechtern, so ergeben sich für männliche und weibliche Patienten unterschiedliche Relationen (s. Abb. 3b und 3c).
Bei den weiblichen Patienten (s. Abb. 3c) findet man 59 (= 47,2 %) mit primär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie, 44 (= 35,2 %) mit sekundär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie und 22 (= 17,6 %) mit endokriner Ophthalmopathie und gleichzeitig bestehender Hyperthyreose. Es bestehen die gleichen Relationen wie bei den 148 Patienten insgesamt. Die Untersuchung der 23 männlichen Patienten führt zu anderen Ergebnissen.

Abb.1 Geschlechtsverteilung bei 148 Patienten anläßlich der Erstdiagnose einer endokrinen Ophthalmopathie

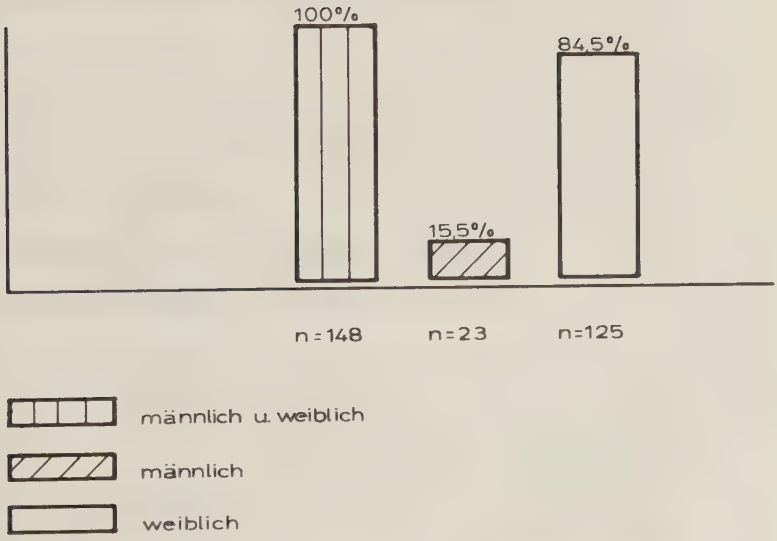
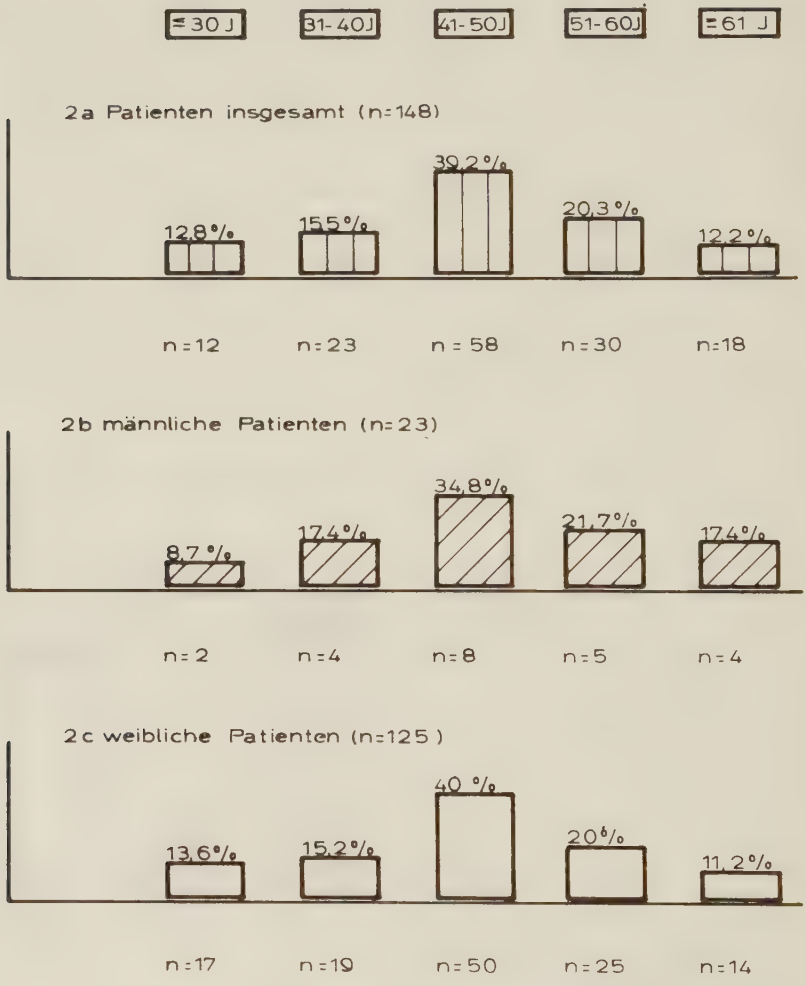


Abb. 2 Altersverteilung bei Erstdiagnose der endokrinen Ophthalmopathie



12 Patienten (= 52,2%) hatten eine primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie, 5 (= 21,7 %) eine sekundär euthyreote endokrine Ophthalmopathie und 6 (= 26,1 %) eine endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose.

Abbildung 4 zeigt den jeweiligen Anteil dieser Formen bei den 108 Patienten, deren Therapieerfolg beurteilt werden konnte.
Hier lassen sich einige Unterschiede zu den 148 erstuntersuchten Patienten erkennen.
Die primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie ist etwas seltener anzutreffen, nämlich in 43,5 % im Gegensatz zu 47,3 % bei 148 Patienten.
Die sekundäre euthyreote endokrine Ophthalmopathie ist etwas häufiger, besonders erhöht aber ist der Anteil der endokrinen Ophthalmopathie mit Hyperthyreose.
Im einzelnen sind folgende Verteilungen abzulesen:
47 von 108 Patienten (= 43,5 %) wiesen eine primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie auf, 37 (= 34,3 %) eine sekundär euthyreote, und 24 (= 22,2 %) hatten eine endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose.
Die Geschlechtsverteilung (s. Abb. 4b und 4c) zeigt wiederum bei den männlichen Patienten einen größeren Anteil an endokriner Ophthalmopathie mit Hyperthyreose - nämlich von 14 Patienten hatten 5 (= 35,7 %) eine endokrine Ophthalmopathie mit gleichzeitiger Hyperthyreose (s. Abb. 4b). Ebenfalls 5 (= 35,7 %) zeigten eine primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie, also wesentlich weniger als bei den insgesamt untersuchten männlichen Patienten, und 4 (= 28,6 %) wiesen eine sekundäre euthyreote endokrine Ophthalmopathie auf.

Bei den weiblichen Patienten (s. Abb. 4c) zeigten sich gleiche Relationen wie bei den kontrollierten Patienten ingesamt. 42 von 94 (= 44,7 %) litten unter einer primär euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie, 33 (= 35,1 %) unter einer sekundär euthyreoten und 19 (= 20,2 %) unter einer endokrinen Ophthalmopathie mit bestehender Hyperthyreose.

Faßt man die sekundär euthyreote endokrine Ophthalmopathie und die endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose zusammen, so sieht man noch deutlicher, daß häufiger eine endokrine Ophthalmopathie mit einer Schilddrüsenstörung verbunden ist, und daß die primäre endokrine Ophthalmopathie seltener ist: mit 52,7 % bei 148 untersuchten Patienten und mit 56,5 % bei 108 kontrollierten Patienten, ist die sekundäre endokrine Ophthalmopathie häufiger als die primäre endokrine Ophthalmopathie.

Die klinischen und labortechnischen Überprüfungen der 148 endokrinen Ophthalmopathien ergaben die in Abb. 5a wiedergegebenen Resultate, wobei in Abb. 5b getrennt die Ergebnisse der 108 Patienten wiedergegeben sind, deren Therapie verfolgt werden konnte.

Von 148 Patienten hatten 28 eine behandlungsbedürftige Hyperthyreose (= 18,9 %) und 120 eine Euthyreose (= 81,1 %). Das entspricht einem Verhältnis Hyperthyreose : Euthyreose von 1 : 4. Männer hatten öfter eine Hyperthyreose in einem Verhältnis Hyperthyreose : Euthyreose von 1 : 3, Frauen hingegen seltener; bei ihnen lag ein Verhältnis von 1 : 5 vor.
Die Gruppe der Patienten, die zu Kontrolluntersuchungen kamen, wies ebenfalls häufiger eine Euthyreose auf (siehe Abb. 5b).
Man erkennt, daß etwa bei 1/5 aller Patienten eine endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose diagnostiziert wurde.

Um einen möglichen späteren Therapieerfolg einfach und zugleich differenziert beurteilen zu können, wird die Symptomatik der endokrinen Ophthalmopathie wie folgt eingeteilt:

A = ein Symptom (n = 17 = 11,5 %)
B = zwei Symptome (n = 67 = 45,3 %)
C = drei oder mehr Symptome (n = 64 = 43,2 %)

Abb. 3 Verteilung von "primär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie", "sekundär euthyreoter Ophthalmopathie" und "endokriner Ophthalmopathie mit Hyperthyreose" bei 148 Patienten

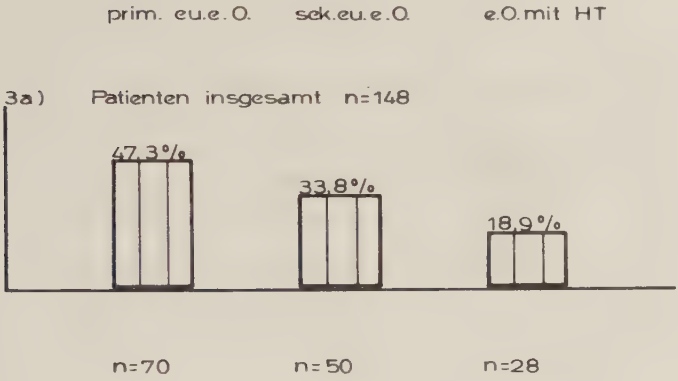
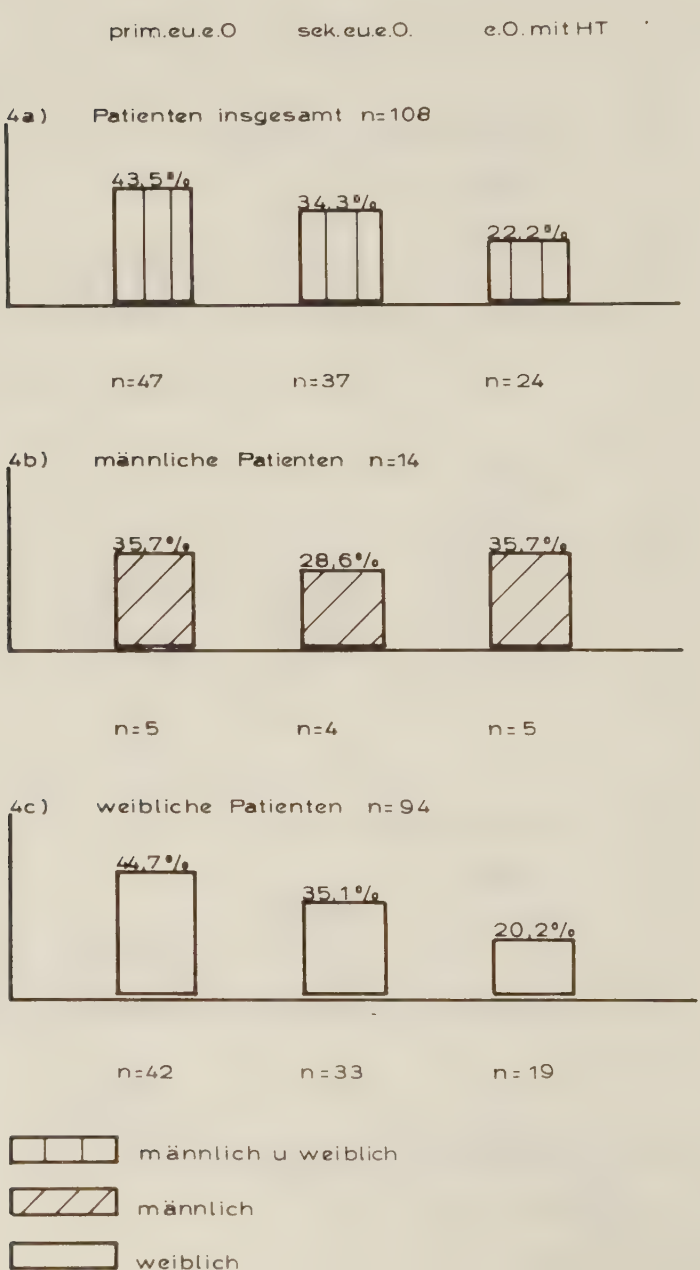


Abb.4 Verteilung von "primär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie", "sekundärer euthyreoter endokriner Ophthalmopathie" und "endokriner Ophthalmopathie mit Hyperthyreose" bei 108 Patienten mit Kontrolluntersuchung



Diese Einteilung weicht bewußt von dem Schema der American Thyroid Association und der Sektion Schilddrüse ab, da diese Schemata nicht immer bei der Erstdiagnose berücksichtigt wurden oder bekannt waren.

A bedeutet demnach, die Patienten hatten ein einziges Symptom, entweder einen Exophthalmus oder Lidödeme oder aber Augenmuskelparesen. In dieser Gruppe war das Symptom Lidödem das häufigste (10 von 17 Patienten). Es folgte das Symptom Exophthalmus (6 Patienten); nur ein Patient wies das alleinige Symptom Doppelbilder auf.

B bedeutet, bei diesen Patienten waren zwei Symptome zu finden, Exophthalmus und Lidödeme, oder Exophthalmus und Parese, oder Parese und Lidödeme, wobei die letzteren Kombinationen sehr selten auftraten, nur bei 3 von 67 Patienten.

C bedeutet, die Patienten litten unter drei oder mehr Symptomen. Es bestand ein Exophthalmus, Lidödeme und Parese. Dies war bei 59 von 64 Patienten der Fall. Bei den 5 anderen Patienten kam als Komplikation eine Hornhautbeteiligung dazu.

Abbildung 6 gibt die derart gegliederte Symptomatik wieder. Von 148 Patienten hatten 17 ein Symptom (= 11,5 %), 67 zwei Symptome (= 45,3 %) und 64 drei oder mehr Symptome (= 43,2 %). Das entspricht einem Verhältnis A : B : C von 1 : 4 : 4 (s. Abb. 6a).

Unterteilt man in primäre und sekundäre endokrine Ophthalmopathie, ergibt sich ein anderes Bild (s. Abb. 6b und 6c). Primäre endokrine Ophthalmopathie bedeutet hier wieder: kein Anhalt für eine Schilddrüsenfunktionsstörung, sekundäre endokrine Ophthalmopathie beinhaltet die sekundäre euthyreote endokrine Ophthalmopathie und die endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose.

Bei dieser Unterteilung ist das Auftreten eines einzigen Symptoms fast unverändert, nämlich in 11,8 % der Fälle mit primärer endokriner Ophthalmopathie und 11,1 % bei sekundärer Ophthalmopathie.

Die Gruppen B und C verhalten sich anders: Bei der primären endokrinen Ophthalmopathie waren häufiger zwei Symptome zu sehen (48,7 %), und in nur 39,5 % traten drei oder mehr Symptome auf. Das ergibt ein Verhältnis A : B : C von 1 : 4 : 3.

Bei der sekundären endokrinen Ophthalmopathie dagegen konnte man in 47,2 % drei und mehr Symptome finden, zwei Symptome waren nur in 41,7 % der Fälle vorhanden. Das wiederum ergibt ein Verhältnis A : B : C von 1 : 4 : 4, wie es bei der Zusammenfassung von primärer und sekundärer endokriner Ophthalmopathie gefunden wird. Demnach scheinen bei einer endokrinen Ophthalmopathie mit bestandener oder bestehender Hyperthyreose des öfteren mehrere Augensymptome manifest zu werden als bei einer endokrinen Ophthalmopathie ohne Hyperthyreose.

Betrachtet man männliche und weibliche Patienten getrennt (s. Abb. 6a, 6b, 6c), so ergeben sich deutliche Unterschiede bezüglich der Symptomverteilung.

Bei den weiblichen Patienten findet man ein Verhältnis A : B : C von 1 : 4 : 4. Betrachtet man primäre und sekundäre endokrine Ophthalmopathie getrennt, so sieht man auch hier bei der primären endokrinen Ophthalmopathie seltener drei und mehr Symptome, nämlich ein Verhältnis von A : B : C von 1 : 5 : 4, als bei der sekundären endokrinen Ophthalmopathie, wo ein Verhältnis A : B : C von 1 : 4 : 4 gefunden wird.

Bei den männlichen Patienten fällt ein stärkeres Auftreten von drei und mehr Symptomen auf. Faßt man primäre und sekundäre endokrine Ophthalmopathie zusammen, so ergibt sich ein Verhältnis von A : B : C von 1 : 2 : 3.

Abb.5 Schilddrüsenfunktion gemäß klinischen und labortechnischen Befunden bei endokriner Ophthalmopathie vor Therapiebeginn

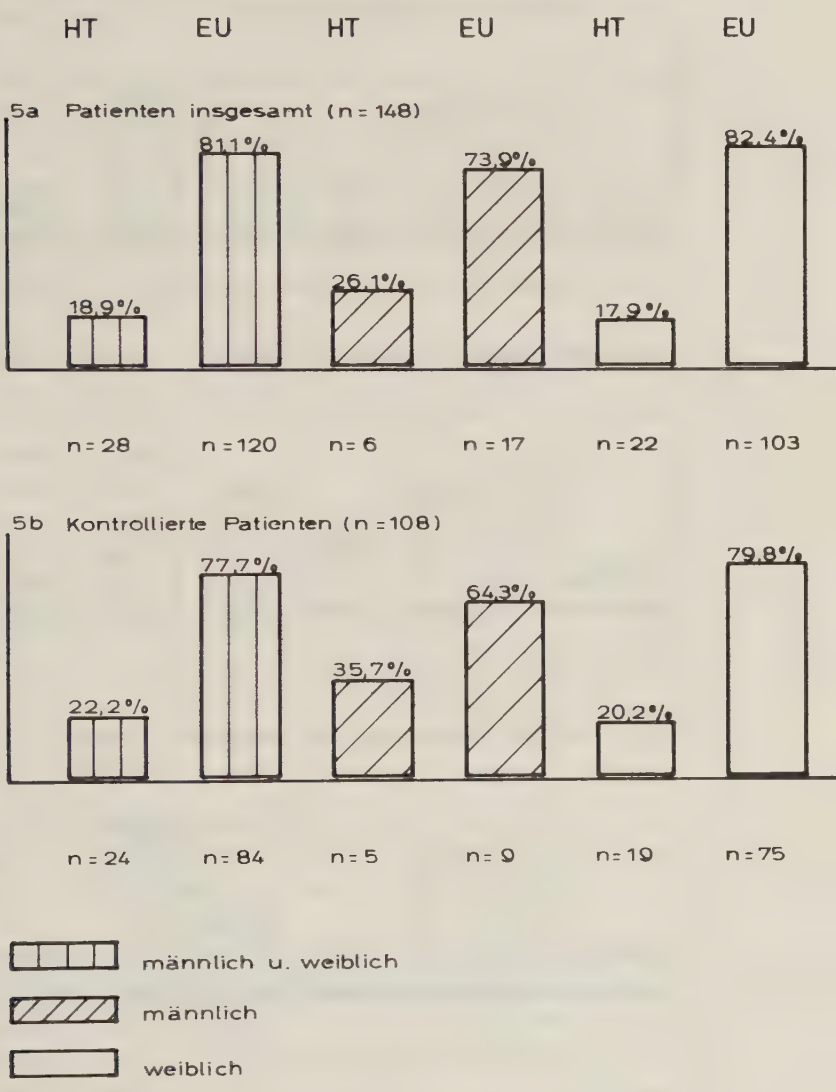
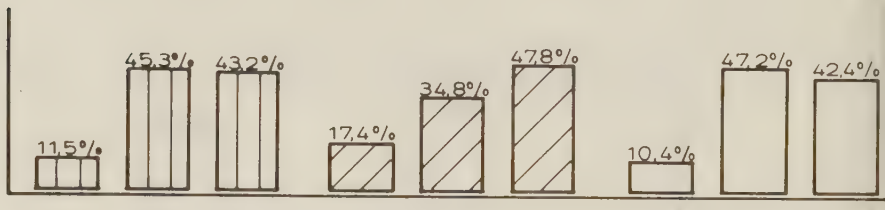


Abb. 6 Verteilung der Symptome gemäß A,B,C bei 148 Patienten
A = ein Symptom B = zwei Symptome C = drei oder mehr Symptome

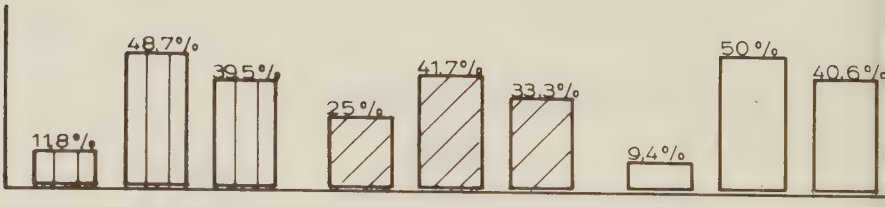
A B C A B C A B C

6a Symptomverteilung bei primärer und sekundärer endokriner Ophthalmopathie



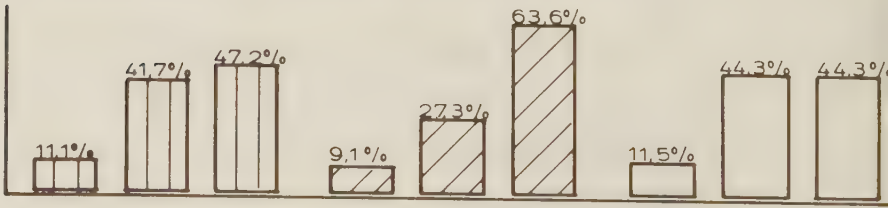
n=17 n=67 n=64 n=4 n=8 n=11 n=13 n=59 n=53

6b Symptomverteilung bei primärer endokriner Ophthalmopathie



n=9 n=37 n=30 n=3 n=5 n=4 n=6 n=32 n=26

6c Symptomverteilung bei sekundärer endokriner Ophthalmopathie



n=8 n=30 n=34 n=1 n=3 n=7 n=7 n=27 n=27

männlich u. weiblich

männlich

weiblich

Bei der primären endokrinen Ophthalmopathie überwiegen zwei Symptome in einem Verhältnis von A : B : C von 1 : 2 : 1; bei der sekundären endokrinen Ophthalmopathie dagegen ist das Verhältnis deutlich zur Gruppe C - nämlich drei und mehr Symptome - verschoben: A : B : C gleich 1 : 3 : 7.

Diesen Zahlen kann man entnehmen, daß bei den männlichen Patienten, die vor oder mit Beginn der endokrinen Ophthalmopathie eine Hyperthyreose hatten, sich drei und mehr Augensymptome besonders häufig zu manifestieren scheinen, wohingegen bei den weiblichen Patienten die Augensymptomatik nicht so sehr von einer bestehenden oder früher bestandenen Hyperthyreose abzuhängen scheint.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Symptome gemäß A, B, C bei den 108 Patienten mit Kontrolluntersuchungen.
Die Abbildungen 6 und 7 weisen prinzipiell gleiche Verteilungstendenzen auf, die in Abbildung 7 allerdings stärker ausgeprägt sind.

Auffällig hier ist, daß A (ein Symptom) seltener auftritt, nämlich nur in 5,5 %. Bei der primären endokrinen Ophthalmopathie findet sich eine stärkere Betonung von B (zwei Symptome) als bei den insgesamt untersuchten Patienten.

- Wahl der Therapie

Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Beeinflussung einer endokrinen Ophthalmopathie sind zu Beginn dieser Arbeit näher erläutert worden.

Bei der Beurteilung eines Therapieerfolges wurde die Behandlungsform einer Hyperthyreose - Thyreostatika, Radiojodresektion, operative Schilddrüsenresektion - außer acht gelassen; nur vier Therapieverfahren wurden hier berücksichtigt:

1) Schilddrüsenhorme, unter der Vorstellung, eine ausgeglichene Stoffwechsellage zu garantieren;

2) Glukokortikoide als antiphlogistische und immunsuppressive Medikation;

3) Bestrahlung des Retrobulbärraumes als antiphlogistische und antiödematöse Maßnahme;

4) Lymphokinetika (z. B. Venalot) unter der Hypothese, daß Augenmuskel-, Lid- und Retrobulbärödeme durch ein Lymphokinetikum besser zur Remission gebracht werden können.

In den folgenden Zusammenstellungen wird geschildert, welche der oben unter 1 - 4 genannten therapeutischen Maßnahmen einzeln, hintereinander oder in Kombination erfolgreich waren. Als klinische Parameter wurde nicht ein bestimmtes Symptom oder eine bestimmte Symptomkonstellation, sondern wieder die folgende Einteilung in drei Gruppen gewählt:

Gruppe A: ein Augensymptom
Gruppe B: zwei Augensymptome
Gruppe C: drei oder mehr Augensymptome

Diese pragmatische Einteilung wurde aus verschiedenen Gründen gewählt: zum einen waren verschiedene Voruntersucher bei der Dokumentation der Krankengeschichten beteiligt und fühlten sich nicht an internationale Nomenklaturen gebunden, zum anderen erscheint es pathogenetisch wenig sinnvoll, ein bestimmtes Augensymptom, z. B. "Exophthalmus", als "schwerer" gegenüber einem anderen Augensymptom, etwa "Augenmuskelparese", zu bezeichnen.

Es wurde deshalb davon ausgegangen, daß ein einzelnes Symptom unter Umständen leichter rückbildungsfähig ist als eine Kombination verschiedener Symptome.

Die nachfolgenden Ergebnisse berücksichtigen demnach folgende drei Parameter:

Abb.7 Verteilung der Symptome bei Patienten mit nachfolgender Kontrolle

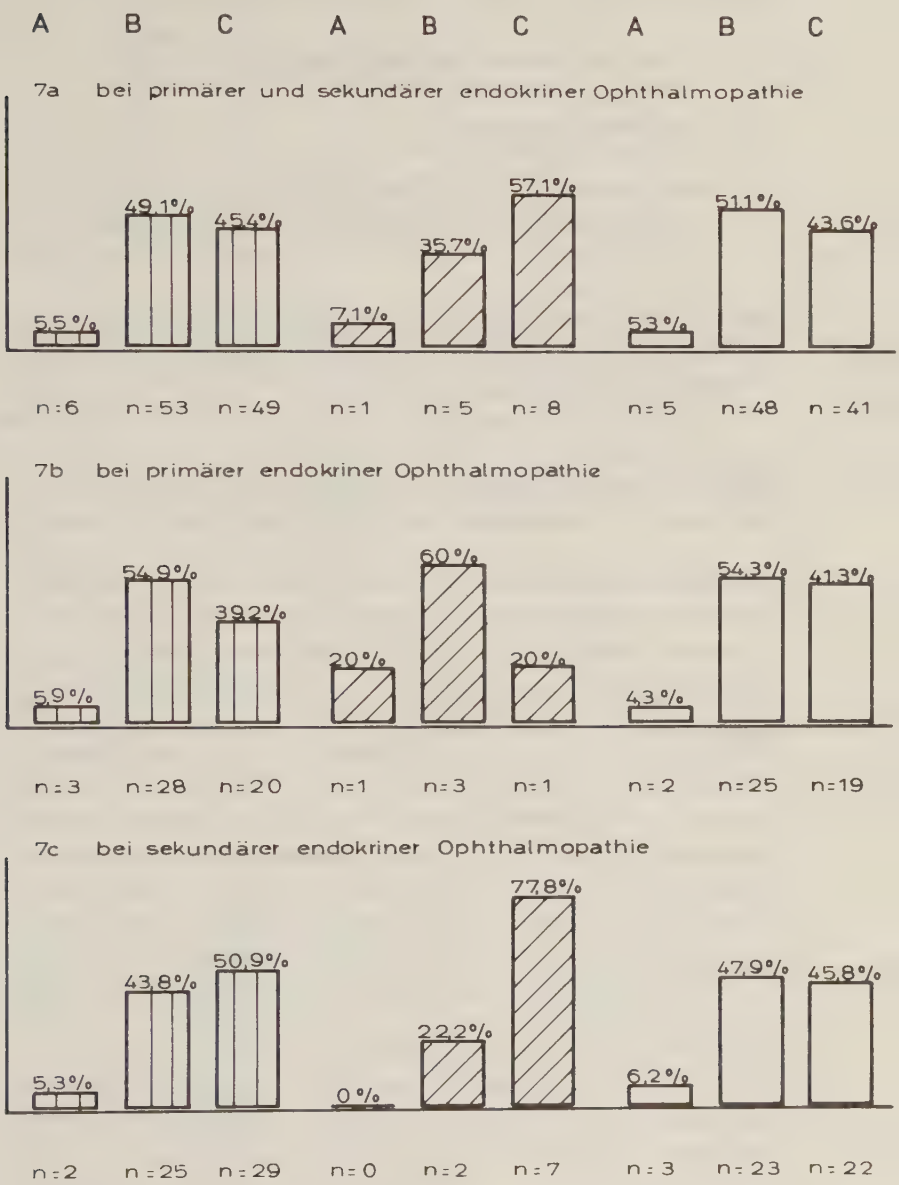


Tabelle 1

Verteilung der Therapieverfahren bei

1) Patienten insgesamt n = 108

2) Patienten mit endokriner Ophthalmopathie und Hyperthyreose, unterteilt nach Anzahl der Augensymptome in A, B, C n = 24

3) Patienten mit primär und sekundär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie, unterteilt nach der Anzahl der Augensymptome in A, B, C n = 84

Therapieverfahren	Patienten insgesamt n = 108	%	Patienten mit Hyperthyreose n = 24			Patienten mit 1° und 2° e.O. n = 84		
			A	B	C	A	B	C
SD	27	25,0		8		3	11	5
SD+ST	32	29,6	1	3	3	1	13	11
SD+LK	8	7,4		1			5	2
SD+RB	6	5,4			3	1	1	1
SD+ST+LK	14	13,0		1	3		3	7
SD+ST+RB	16	14,8					5	11
SD+LK+RB	4	3,7			1		1	2
SD+ST+LK+RB	1	0,9						1

SD = Schilddrüsenhormone LK = Lymphokinetikum
ST = Glukokortikoide RB = Retrobulbärbestrahlung

1) die Schilddrüsenfunktion (Hyper- oder Euthyreose)
2) die Therapiewahl
3) die Anzahl der Augensymptome

Tabelle 1 gibt in absoluten Zahlen die Verteilung der Therapieverfahren wieder, unterteilt nach den oben genannten Parametern. Abbildung 8 ist die dazugehörige graphische Darstellung in Prozent.

Da sich die Therapie nach Art und Anzahl der Augensymptome richtet, wurde den verschiedenen Patienten unterschiedliche Medikation zuteil. So entstanden acht Therapiemöglichkeiten bzw. Kombinationen, die aus den vier genannten Verfahren bestehen, wie in Tabelle 1 angegeben. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten wurden den Patienten entweder einzeln, hintereinander oder in Kombination gegeben.

24 Patienten litten unter einer endokrinen Ophthalmopathie mit Hyperthyreose. Davon erhielten nur 2 Patienten keine spezifische antithyreoidale Therapie. 15 Patienten wurden mit Thyreostatika behandelt, 3 Patienten erhielten Thyreostatika und Radiojod. 2 Patienten bekamen Thyreostatika und wurden zusätzlich strumektomiert. Bei 1 Patienten wurde die Hyperthyreose durch eine alleinige operative Strumaresektion behandelt. 1 Patient wurde strumektomiert und erhielt eine Radiojodbehandlung (s. Tab. 1). Außer dieser antithyreoidalen Therapie erhielten 8 Patienten Schilddrüsenhormone, 7 Patienten Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide, 1 Patient Schilddrüsenhormone und ein Lymphokinetikum, 3 Patienten Schilddrüsenhormone und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes, 4 Patienten Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum, 1 Patient Schilddrüsenhormone, ein Lymphokinetikum und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes. Auffällig hierbei ist, daß eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes nur bei Patienten mit drei oder mehr Symptonen erfolgte.

Von den 84 Patienten, die mit Beginn der Behandlung in der Schilddrüsenambulanz eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen, erhielten 30,8 % episodisch eine antithyreoidale

Therapie. Während der Behandlung ist bei diesen Patienten eine Hyperthyreose vorübergehend aufgetreten. Die Patienten wurden in primär und sekundär euthyreote endokrine Ophthalmopathie eingeteilt; da die Ergebnisse bei dieser Unterteilung aber keine Unterschiede aufzeigen, werden sie in den nachfolgenden Tabellen und Graphiken zusammengefaßt.

Von diesen 84 Patienten bekamen 19 Patienten Schilddrüsenhormone, 22 Patienten Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide, 7 Patienten Schilddrüsenhormone und ein Lymphokinetikum, 3 Patienten Schilddrüsenhormone und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes, 10 Patienten Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum, 16 Patienten Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes, 3 Patienten Schilddrüsenhormone, ein Lymphokinetikum und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes, und nur 1 Patient erhielt alle vier Verfahren der Therapie.

Insgesamt ist zu sagen, daß es vier Verfahren bzw. Kombinationen gibt, die am häufigsten angewandt wurden:

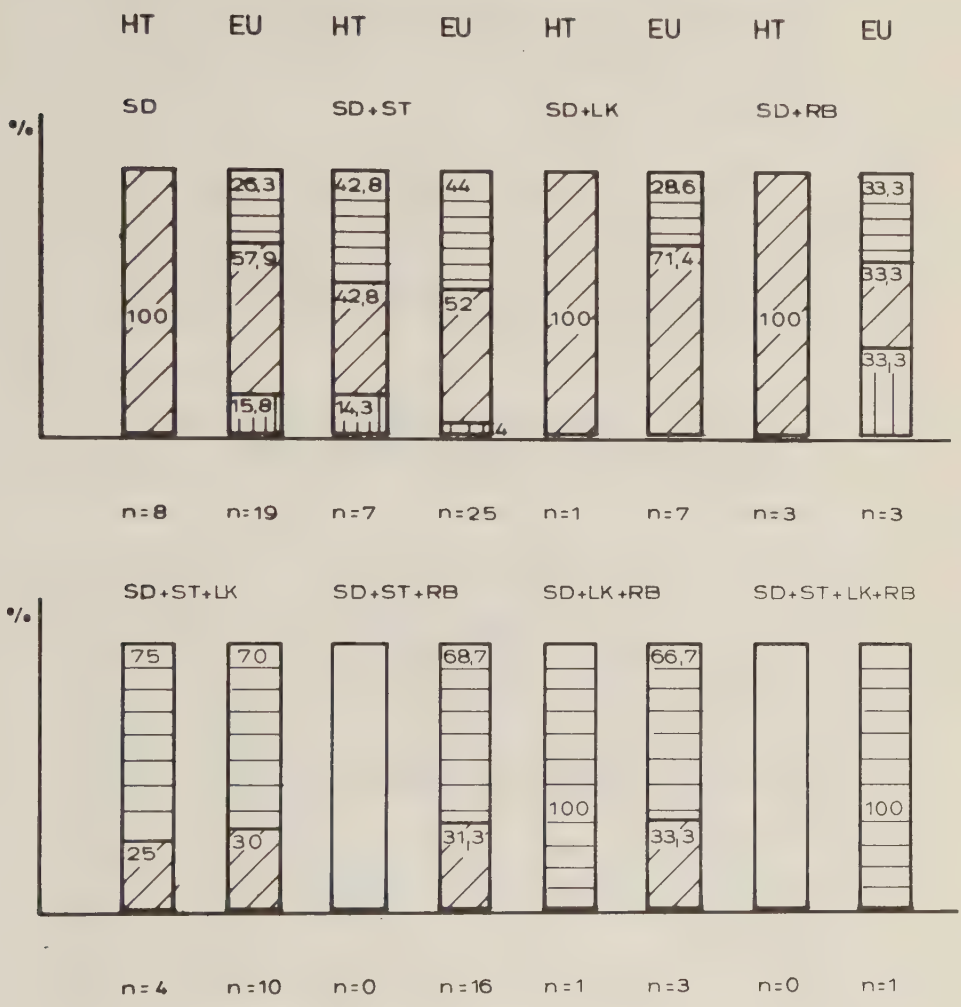
1) Schilddrüsenhormone als alleinige Therapie
(in 25 Prozent aller Fälle)

2) Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide - die am häufigsten angewandte Therapie -
(in 29,6 Prozent aller Fälle)

3) Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und Bestrahlung des Retrobulbärraumes
(in 14,8 Prozent aller Fälle)

4) Schilddrüsenhormone, ein Lymphokinetikum und alternierend ein Glukokortikoid
(in 13 Prozent aller Fälle)

Abb 8 Verteilung der Therapieverfahren bei 108 Patienten unterteilt nach der Stoffwechsellage und der Anzahl der Augensymptome



HT = endokrine Ophthalmopathie mit Hyperthyreose
EU = endokrine Ophthalmopathie mit primärer oder sekundärer Euthyreose

Patienten mit einem Symptom

Patienten mit zwei Symptomen

Patienten mit drei oder mehr Symptomen

SD = Schilddrüsenhormone
ST = Glukokortikoide
LK = Lymphokinetikum
RB = Retrobulbärbestrahlung

Tabelle 2

Verteilung der Therapieverfahren gemäß der Anzahl der Medikamente bei

1) Patienten insgesamt n = 108

2) Patienten mit hyperthyreoter endokriner Ophthalmopathie (mit ht.e.O.) n = 24

3) Patienten mit primär und sekundär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie (mit prim.u.sek.eu.e.O.) n = 84

4) Patienten insgesamt, unterteilt nach der Anzahl der endokrinen Augensymptome in A, B, C

	Patienten insgesamt	Patienten mit ht.e.O.	Patienten mit prim.u. sek.eu.e.O.	Patienten insgesamt		
	n = 108	n = 24	n = 84	A	B	C
Monotherapie	30=27,8%	8=33,3%	22=26,2%	3 50,0%	20 38,5%	7 14,0%
Therapie mit zwei Komponenten	47=43,5%	13=54,2%	34=40,5%	3 50,0%	23 44,2%	21 42,0%
Therapie mit drei Komponenten	27=25,0%	2= 8,3%	25=29,8%		8 15,4%	19 38,0%
Therapie mit vier Komponenten	4= 3,8%	1= 4,2%	3= 3,6%		1 1,9%	3 6,0%

Betrachtet man, ob die Therapie aus 1, 2, 3 oder 4 Komponenten bestand, ergibt sich die in Tabelle 2 gezeigte Gliederung. Die Patienten sind unterteilt nach Stoffwechsellage und Anzahl der Symptome. Abbildung 9 und 10 bieten die entsprechenden graphischen Darstellungen.

Eine Therapie mit zwei Komponenten, am häufigsten Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide, ist mit 43,5 % das meist gebraucht Therapieverfahren sowohl bei allen Patienten, wie auch bei den verschiedenen Formen, d. h., bei Patienten mit hyperthyreoter oder euthyreoter Stoffwechsellage, unabhängig von der Anzahl der Augensymptome.

Bei der Gesamtheit der Patienten steht an zweiter Stelle die Monotherapie, an dritter die Therapie mit drei Komponenten. Vier Komponenten wurden vergleichsweise sehr selten, d. h. nur in 3,8 % aller Fälle, angewendet. Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Ophthalmopathieformen berücksichtigt: bei den Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage ist zwar die Reihenfolge die gleiche, aber die Monotherapie und die Therapie mit zwei Komponenten kamen öfter zur Anwendung - nämlich in 54,2 % und 33,3 %; bei den Patienten insgesamt betrugen diese Zahlen 43,5 % und 27,8 %. Eine Therapie mit 3 Komponenten wurde bei dieser Gruppe nur in 8,3 % angewandt, im Gegensatz zu 25 % bei den Patienten insgesamt. Eine Therapie mit 4 Komponenten kam mit 4,2 % geringgradig häufiger zur Anwendung als bei allen Patienten. Die Patienten, die eine Euthyreose aufweisen, lassen ähnliche Verhältnisse wie bei der Gesamtheit der Patienten erkennen, nur daß an zweiter Stelle die Therapie mit 3 Komponenten und an dritter Stelle die Monotherapie steht.

Auffällige Unterschiede sind bei der Unterteilung in A, B, C gemäß der Anzahl der Symptome zu bemerken.

Lag nur ein Symptom vor, so wurden nur ein oder zwei Komponenten gebraucht. Bei Vorhandensein von zwei Symptomen wurde in 44,2 % eine Therapie aus zwei unterschiedlichen Komponenten angewandt, in 38,5 % eine Monotherapie;

in 15,4 % mußten drei Therapiemöglichkeiten gebraucht werden, und nur in 1,9 % erhielten die Patienten alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten.

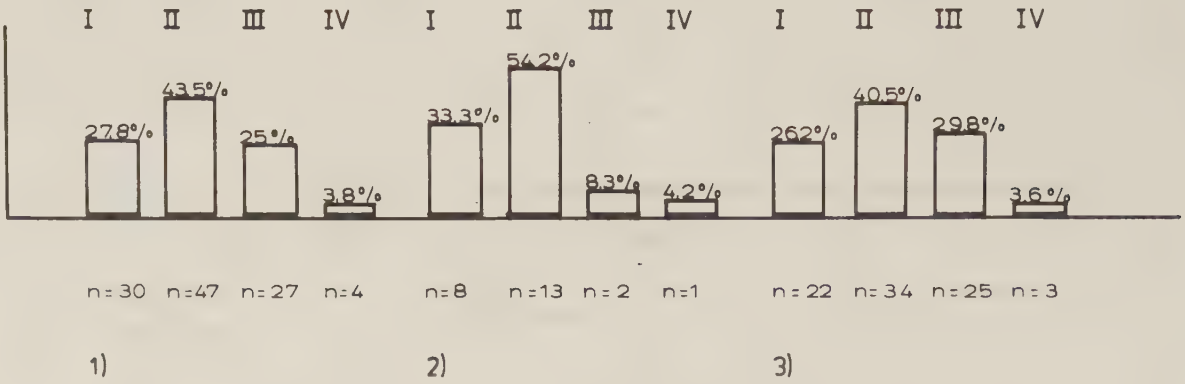
In der Gruppe C, also Patienten, die unter drei oder mehr Augensymptomen litten, verändert sich die Verteilung nochmals. 14 % der Patienten erhielten eine Monotherapie, von allen Patientengruppen A, B, C der niedrigste Anteil. Eine Zweier-Therapie erhielten 42 %, wohingegen 38 % eine Therapie erfuhren, die sich aus drei Komponenten zusammensetzte, 6 % erhielten eine Vierer-Therapie, von allen Patientengruppen der höchste Anteil.

Folgende Schlußfolgerungen kann man aus der Gruppierung nach Anzahl der Symptome ziehen. Je geringer die Anzahl der Augensymptome, desto eher wurde eine Therapie mit wenigen Komponenten eingesetzt. Je höher die Anzahl der Symptome, desto öfter wurden alle Therapieansätze ausgenutzt, um die verschiedenen Symptome beeinflussen zu können.

Betrachtet man die vier Therapiemöglichkeiten einzeln, so ergibt sich, daß Schilddrüsenhormone allen Patienten gegeben wurden, unabhängig von der Stoffwechsellage oder der Anzahl der Symptome. Die Gabe von Glukokortikoiden ändert sich mit steigender Anzahl der Symptome. Bei Vorliegen von einem Symptom erhielten 20 % dieser Patienten Glukokortikoide, bei zwei Symptomen 56 % der Patienten, und bei drei oder mehr Symptomen sogar 77 % der Patienten. Auch ein Lymphokinetikum oder die Retrobulbärbestrahlung erfahren häufigere Anwendung bei Vorliegen von mehreren Symptomen.

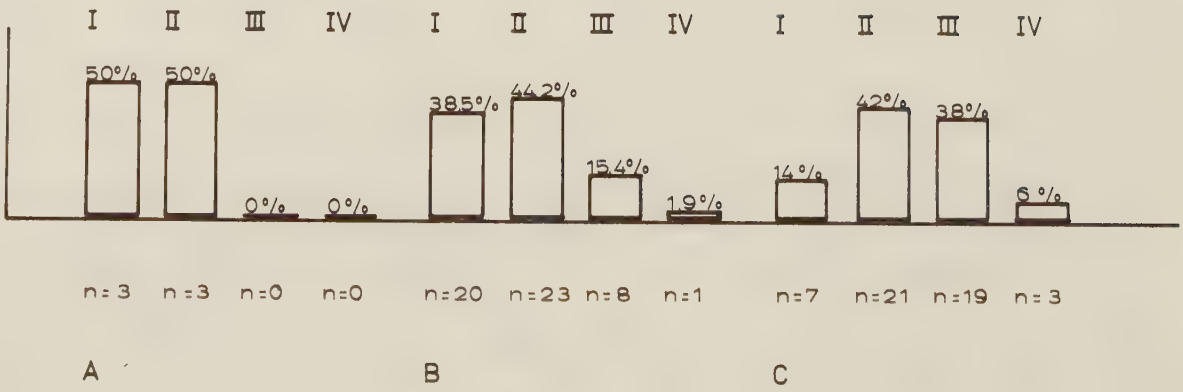
Die Abbildungen 11, 12, 13 versuchen aufzuzeigen, ob bestimmte Gegebenheiten, wie z. B. die Stoffwechsellage, die Anzahl der Augensymptome, die Länge des Bestehens der Symptome bis zu einem Therapiebeginn, sich günstig oder ungünstig auf die Prognose der endokrinen Ophthalmopathie auswirken.

Abb. 9 Verteilung der Therapieverfahren gemäß der Anzahl der Medikamente bei 108 Patienten unterteilt in:
1) Patienten insgesamt n=108
2) Patienten mit hyperthyreoter endokriner Ophthalmopathie n=24
3) Patienten mit primär und sekundär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie n=84



I=Monotherapie
II=Therapie mit zwei Komponenten
III=Therapie mit drei Komponenten
IV=Therapie mit vier Komponenten

Abb. 10 Verteilung der Therapieverfahren gemäß der Anzahl der Medikamente bei 108 Patienten unterteilt in:
A = Patienten mit einem Symptom
B = Patienten mit zwei Symptomen
C = Patienten mit drei oder mehr Symptomen



I=Monotherapie
II=Therapie mit zwei Komponenten
III=Therapie mit drei Komponenten
IV=Therapie mit vier Komponenten

Zuerst wurde geprüft, ob die Ausgangsstoffwechsellage einen Einfluß auf die Veränderungen der Symptome hat, allerdings bei gleichzeitiger Behandlung.

Um den Verlauf der Therapie beurteilen zu können, wurden drei Kategorien aufgestellt:

1) Remission - objektives und subjektives Verschwinden der Augensymptome

2) Besserung - Rückgang des Exophthalmus, gemäß Hertel-Werte, der Lidödeme oder der Anzahl der Augensymptome

3) Keine Veränderung oder sogar Verschlechterung des Zustandes, oder Zunahme der Anzahl der Symptome

Diese Verschlimmerung als vorläufiger Endzustand trat aber nur selten auf - nur bei 3 von 108 Patienten - und ist deshalb in den Grafiken nicht extra ausgeführt.

Eine Abhängigkeit der Remissionstendenz von der Stoffwechsellage ist bei dem untersuchten Patientengut nicht zu erkennen (s. Abb. 11). In beiden Gruppen - euthyreot und hyperthyreot - beträgt der Anteil der Patienten, die keine Veränderung der Augensymptome aufweisen, 20 %. Die Tendenz zur Remission liegt bei euthyreoter Stoffwechsellage mit 33,3 % etwas günstiger als bei hyperthyreoter Stoffwechsellage mit 26,7 %.
Sobald also eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht wurde - was auch bei allen Patienten, die eine Hyperthyreose aufwiesen, der Fall war - ist ein deutlicher Unterschied zwischen euthyreoter und hyperthyreoter Ausgangsstoffwechsellage bezüglich der Remission nicht gegeben. Allerdings verläuft die Ophthalmopathie bei bestehender Hyperthyreose symptomreicher, wie es in den vorausgegangenen Grafiken aufgezeigt worden ist, d. h., die Remission der Hyperthyreose zur Euthyreose birgt auch eine Möglichkeit der Minderung der Augensymptome in sich.

Abbildung 12 zeigt die Erfolge bzw. Mißerfolge einer Therapie bei Unterteilung in A, B, C gemäß der Anzahl der Symptome. Innerhalb dieser Gruppierung finden sich deutliche Unterschiede. Der Anteil der Remission liegt bei Patienten, die unter nur einem Symptom leiden, mit 57,1 % wesentlich über den Anteilen der beiden anderen Gruppen.

In Gruppe B - also Patienten mit zwei Symptomen - konnte ein endgültiges Verschwinden der Symptome nur in 37,3 % der Fälle erreicht werden, und lagen drei oder mehr Augensymptome vor, so sinkt der Anteil der Remissionen sogar auf 18 % ab. Anders verhalten sich die Anteile der "Besserungen" und die der "unveränderten Symptome". Eine prozentuale Besserung ist in 68 % der Fälle bei der Gruppe C eingetreten, bei der Gruppe B sind es 41,2 % und bei der Gruppe A nur 14,3 %.
Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen die Symptome unverändert blieben oder sich sogar verschlechterten, ist in der Gruppe mit nur einem Symptom am größten, nämlich mit 28,6 %. In der Gruppe B ist in 25,5 % eine Therapie erfolglos geblieben. Nur 14 % der Patienten mit drei oder mehr Symptomen zeigten keine Besserung trotz der verabreichten Therapie. Das Vorliegen eines einzigen Symptoms ist demnach auf der einen Seite günstig bezüglich der Heilung (57,1 %), auf der anderen Seite jedoch kann es sich auch sehr therapieresistent zeigen (28,6 %). Liegen mehrere Symptome vor, ist die Heilungsaussicht nicht so gut. Oft aber wird ein Rückgang eines Symptoms von Patienten schon als sehr hilfreich empfunden. In jedem Fall konnte ein stationärer Zustand erreicht werden. Kein Patient mit drei oder mehr Symptomen zeigte eine Verschlimmerung der Augensymptome.
Ein vollkommener Mißerfolg ist bei mehreren Symptomen seltener (14 %) als bei weniger Symptomen (28,6 % bei einem Symptom und 25,5 % bei zwei Symptomen).
Die verschiedenen Augensymptome scheinen auf die verschiedenen Therapieverfahren unterschiedlich anzusprechen, so daß, wenn auch nicht alle, doch einige Symptome durch die Therapie zu beeinflussen sind.

Abb. 11 Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage bei 108 therapierten Patienten

R = Remission
B = Besserung
V = keine Änderung oder Verschlechterung

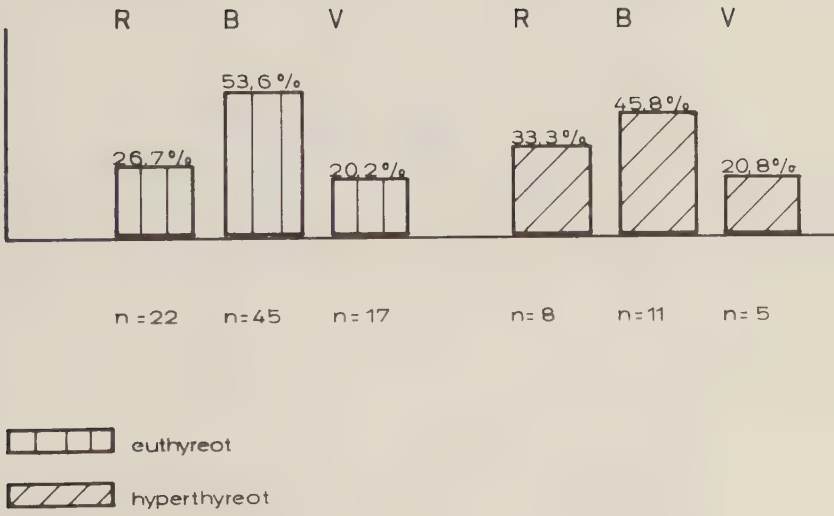


Abb.12 Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie in Abhängigkeit von der Anzahl der Augensymptome bei 108 therapierten Patienten

V=keine Anderung oder Verschlechterung
R=Remisson
B=Besserung

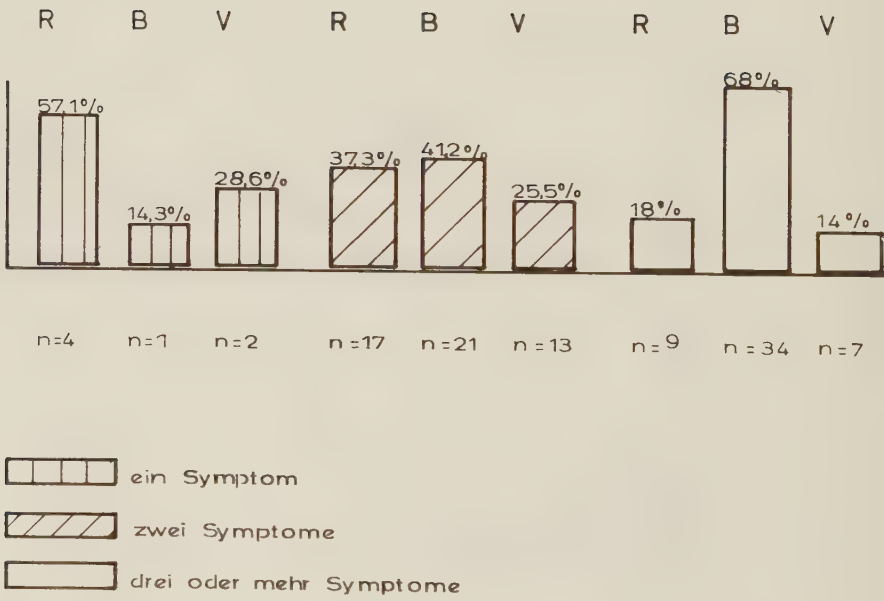


Abbildung 13 zeigt diese prozentuale Verteilung von Remission, Besserung oder keine Änderung bzw. Verschlechterung der endokrinen Augensymptome in Abhängigkeit von der Zeit, die vom Auftreten der ersten Symptome bis zur definitiven Diagnose und damit Beginn einer Therapie bestanden hat. Bei früher Diagnosestellung, d. h., wenn die Krankheit nicht länger als zwei Jahre besteht, liegt die Mißerfolgsquote einer Therapie bei 17,8 %. Wird die Diagnose später als nach zwei Jahren gestellt, so steigt die Zahl auf 29,2 % an. Der Anteil der Besserung liegt bei früher Diagnosestellung bei 54,8 %, später bei 41,7 %. Daß die Symptome völlig verschwinden, konnte man bei dieser Patienteneinteilung in 27,4 % bei früher Diagnose, in 29,2 % bei späterer Diagnose sehen.

Demnach scheint eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und damit ein früher Therapiebeginn die Prognose der endokrinen Ophthalmopathie günstig zu beeinflussen.

Die Verlaufskontrolle soll zeigen, welche Therapie zur Behandlung einer endokrinen Ophthalmopathie besonders hilfreich ist, d. h., mit welcher Therapie sich am ehesten eine Remission oder eine Besserung der Augensymptome erreichen läßt.
Aufgrund der vielfältigen Symptome, der unterschiedlichen Gegebenheiten, z. B. frühzeitiger Therapiebeginn oder nicht, ist eine schematisierende Aussage darüber nicht möglich. Die Vielfalt der Therapiekombinationen - wie schon dargestellt - zeigt, daß bei jedem eine individuelle Therapieform gewählt werden muß.

Um die Erfolg bzw. die Mißerfolge der einzelnen Therapiekombinationen differenziert beurteilen zu können, wurden die Grafiken 14 und 15 angefertigt. Sie lassen die Stoffwechsellage, das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und auch die Zeit, die bis zum Therapiebeginn verstrich, außer acht. Die Abhängigkeit der Prognose einer endokrinen Ophthalmopathie von diesen Parametern wurde bereits dargestellt (s. Abb. 11, 12, 13).

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt, wiederum entsprechend der Anzahl der endokrinen Augensymptome. Abbildung 14 entspricht 52 Patienten mit zwei Symptomen, und Abbildung 15 stellt diesen Verlauf bei 50 Patienten, die drei Augensymptome aufwiesen, dar. Jede Therapieform wird durch eine Säule dargestellt. Die Anzahl der Patienten, die die entsprechende Therapie erhielten, wird gleich 100 % gesetzt. Jede "Therapiesäule" wird prozentual nach Remission, Besserung und keine Änderung bzw. Verschlechterung eingeteilt.

Bei den 6 Patienten mit einem Symptom kamen drei Therapiekombinationen zur Anwendung. Die 3 Patienten, die allein mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden, zeigten in 100 % eine Remission. Von 2 Patienten, die eine Kombination von Schilddrüsenhormonen und Glukokortikoiden erhielten, trat bei einem eine Remission ein. Bei einem Patienten, der mit Schilddrüsenhormonen therapiert wurde und bei dem zusätzlich eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes erfolgte, konnte keine Änderung der endokrinen Augensymptome festgestellt werden.

Die 52 Patienten, die zwei Augensymptome aufwiesen, wurden mit sieben verschiedenen Kombinationen der vier Therapiemöglichkeiten behandelt. Der Verlauf dieser Behandlung kommt in Abbildung 14 zum Ausdruck.
Bei den Patienten, die allein Schilddrüsenhormone verabreicht bekamen, konnte in 58 % eine Remission, in 26 % eine Besserung und in 16 % keine Änderung bzw. eine Verschlechterung der Symptome festgestellt werden.
Von den Patienten, die mit Schilddrüsenhormonen und Glukokortikoiden behandelt wurden, zeigten 25 % eine Remission, 37,5 % eine Besserung und 37,5 % keine Änderung der Symptome.
17 % der Patienten, die Schilddrüsenhormone und ein Lymphokinetikum erhielten, wiesen eine Remission auf, 50 % eine Besserung und 33 % keine Änderung.
Bei den Patienten, deren Therapie aus Schilddrüsenhormonen, Glukokortikoiden und einer Bestrahlung des Retrobulbärraumes bestand, trat in 20 % eine Remission,

Abb.13 Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie in Abhängigkeit von der Distanz zwischen Manifestation der Augensymptome und Therapiebeginn bei 108 therapierten Patienten

R = Remission
B = Besserung
V = keine Änderung oder Verschlechterung

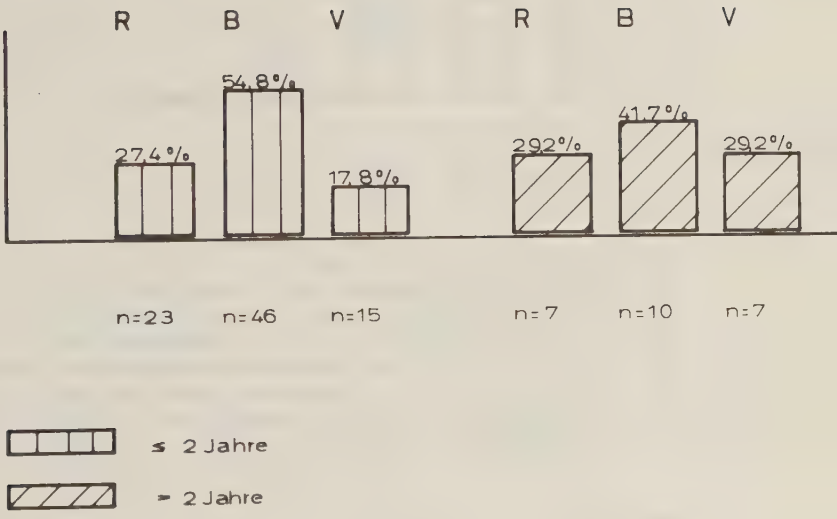
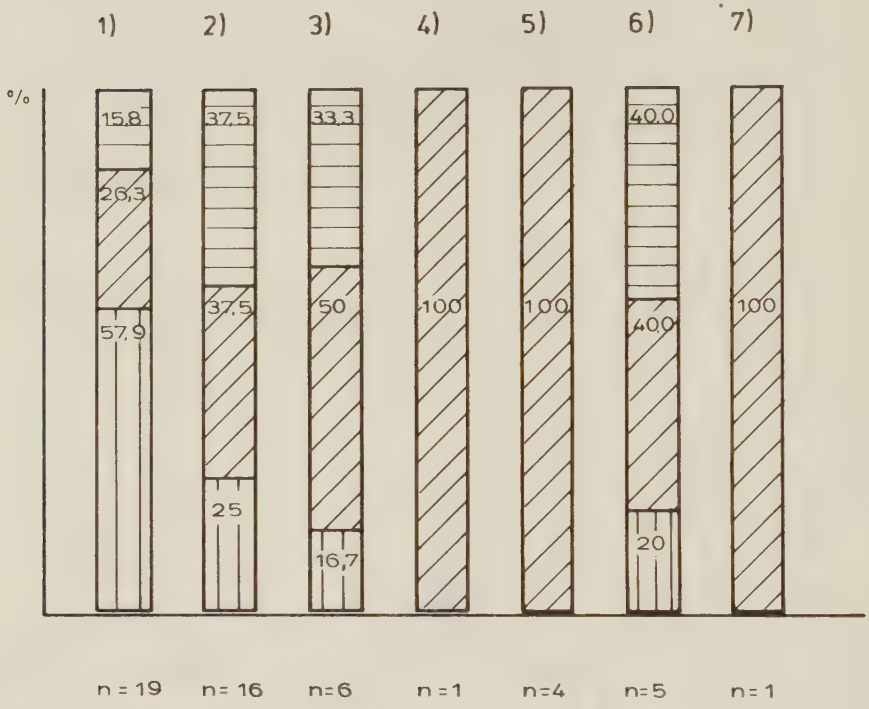


Abb. 14 Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie bei 52 Patienten mit zwei Augensymptomen bei unterschiedlichen Therapieverfahren



1) = Schilddrüsenhormone
2) = Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide
3) = Schilddrüsenhormone und ein Lymphokinetikum
4) = Schilddrüsenhormone und Retrobulbärbestrahlung
5) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum
6) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und Retrobulbärbestrahlung
7) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, ein Lymphokinetikum und Retrobulbärbestrahlung

Remission

Besserung

keine Änderung oder Verschlechterung

in 40 % eine Besserung und in 40 % keine Änderung der Augensymptome ein.
Die Patienten, bei denen eine Therapie, bestehend entweder aus Schilddrüsenhormonen und einer Retrobulbärbestrahlung, oder Schilddrüsenhormonen, Glukokortikoiden und einem Lymphokinetikum, oder Schilddrüsenhormonen, Glukokortikoiden, einem Lymphokinetikum und einer Retrobulbärbestrahlung, zur Anwendung kam, zeigten jeweils eine 100-prozentige Besserung.

Abbildung 15 zeigt die Verteilung vom Remission, Besserung und keiner Änderung bzw. Verschlechterung in Abhängigkeit vom Therapieverfahren bei den 50 Patienten, bei denen sich drei oder mehr endokrine Augensymptome manifestierten. 60 % der Patienten, deren Therapie aus einer alleinigen Gabe von Schilddrüsenhormonen bestand, wiesen eine Remission, 40 % eine Besserung der Symptome auf.

Bei den Patienten, die mit Schilddrüsenhormonen und Glukokortikoiden therapiert wurden, konnte in 14 % eine Remission, in 79 % eine Besserung und in 7 % keine Änderung bzw. Verschlechterung festgestellt werden.
Bei 20 % der Patienten, die Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum erhielten, trat eine Remission, bei 70 % eine Besserung und bei 10 % keine Änderung der Symptome auf.
Von den Patienten, die Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes bekamen, zeigten 9 % eine Remission, 55 % eine Besserung und 36 % keine Änderung der Augensymptome.

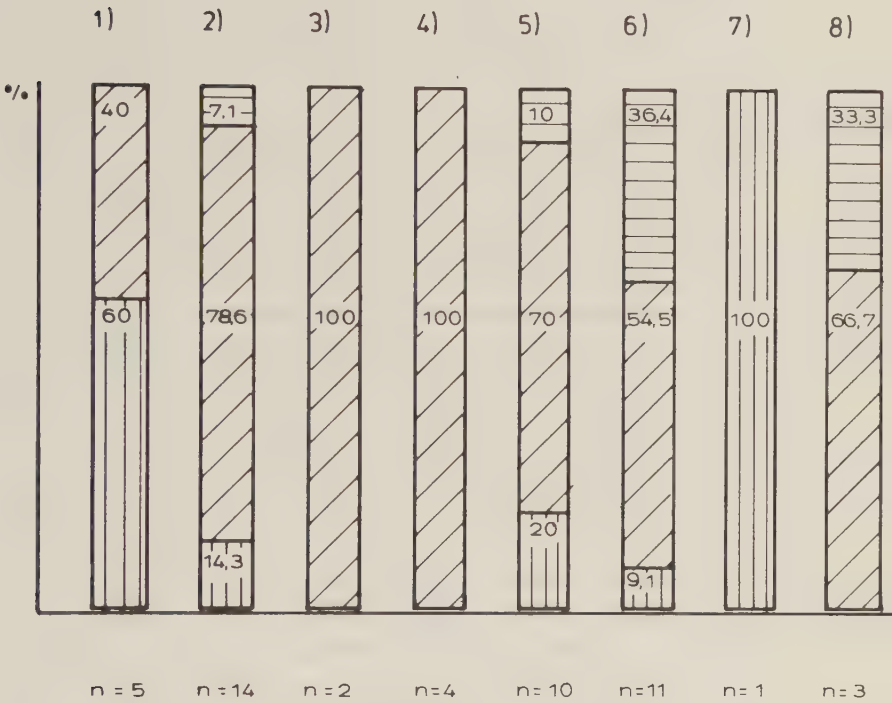
Bei den Patienten, deren langes Persistieren der Symptome eine Nutzung aller vier Therapieverfahren notwendig machte - also Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, ein Lymphokinetikum und eine Retrobulbärbestrahlung - ließ sich in 67 % eine Besserung feststellen. In 33 % blieben alle Bemühungen erfolglos.

Die Patienten, deren Therapie entweder aus Schilddrüsenhormonen und einem Lymphokinetikum oder aus Schilddrüsen-

hormonen und einer Bestrahlung des Retrobulbärraumes bestand, wiesen jeweils eine 100-prozentige Besserung der endokrinen Augensymptome auf.

Bei einem Patienten, der mit Schilddrüsenhormonen, einem Lymphokinetikum und einer Retrobulbärbestrahlung behandelt wurde, konnte keine Änderung der Symptome erreicht werden.

Abb.15 Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie bei 50 Patienten mit drei oder mehr Augensymptomen bei unterschiedlichen Therapieverfahren



1) = Schilddrüsenhormone
2) = Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide
3) = Schilddrüsenhormone und ein Lymphokinetikum
4) = Schilddrüsenhormone und Retrobulbärbestrahlung
5) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum
6) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und Retrobulbärbestrahlung
7) = Schilddrüsenhormone, ein Lymphokinetikum u. Retrobulbärbestrahlung
8) = Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, ein Lymphokinetikum und Retrobulbärbestrahlung

Remission

Besserung

keine Änderung oder Verschlechterung

I. DISKUSSION

Die endokrine Ophthalmopathie zählt zu den Autoimmunkrankheiten, da sich bei dieser Krankheit z. B. mittels eines sogenannten Migrations-Inhibitions-Test spezifische Autoimmunphänomene nachweisen lassen (47). Diese Phänomene sind different von denjenigen, die bei der Hyperthyreose vom Typ des M.BASEDOW beobachtet werden (35,37). Im Zentrum der heutigen Vorstellungen über die Pathogenese des M.BASEDOW stehen verschiedene schilddrüsenstimulierende Antikörper, die neuerdings als TSH-verdrängende Immunglobuline (Thyrotropin displacing Immunglobulins = TDI) bezeichnet werden, während bis vor kurzem noch der Terminus "Thyroid Stimulating Immunglobulins" (TSI) geläufig war. Die pathogenetische Vorstellung wird von VOLPÉ (45) etwa so formuliert: bei der Hyperthyreose vom Typ des M. BASEDOW wie auch bei der sogenannten endokrinen Ophthalmopathie handelt es sich um eine primär genetisch verankerte Störung im Bereich der Immunüberwachung; es läßt sich ein spezifischer Defekt der Suppressor-T-Lymphozyten nachweisen, so daß die Immunüberwachung z. B. in Bezug auf die TSH-Rezeptoren der Thyreozytenoberfläche nicht mehr gewährleistet ist. Antikörper gegen diesen TSH-Rezeptor, wie z. B. der Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS) stimulieren anstelle des physiologischen Thyreotropins (TSH) die Schilddrüsenfunktion. Diese pathophysiologischen Vorstellungen werden durch den zuverlässigen Nachweis von TDI bei der BASEDOW-Hyperthyreose gestützt und erlauben bereits entsprechende Hypothesen zur Therapie, sei es in Bezug auf die Suppression der Antikörperbildung oder Antikörper-Rezeptoren-Blockade. Leider sind bei der sogenannten endokrinen Ophthalmopathie bisher weder spezifische Antikörper noch Antikörper-Rezeptoren Rekationen nachgewiesen, so daß pathophysiologische Modelle - wie beim M. BASEDOW - und entsprechende therapeutische Überlegungen noch nicht möglich sind.

Jegliche Therapie der endokrinen Ophthalmopathie muß deshalb nach wie vor als symptomatisch angesehen werden: dieser Vorbehalt möge bei der Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beachtet werden; es erscheint demnach auch wenig sinnvoll, die Erfolg des einen oder anderen therapeutischen Verfahrens mit pathophysiologischen Spekulationen zu verbinden.

Da die Therapie der endokrinen Ophthalmopathie in erster Linie den endokrinologisch engagierten Internisten in Anspruch nimmt, soll die "internistische" Therapie im Vordergrund der Diskussion stehen, während die von anderen Disziplinen wie Ophthalmologie, Radiologie und Neurochirurgie erprobten Therapieverfahren hier nur als besonders hilfreich bei gegebener Indikation erwähnt werden können.

Unter dem internistischen Blickwinkel sollen drei medikamentöse Verfahren diskutiert werden:

1) Die Medikation mit Schilddrüsenhormonpräparaten
2) Die Anwendung von Glukokortikoiden
3) Der Einsatz eines sogenannten Lymphokinetikums

Ad 1) Die klinische Erfahrung zeigt, daß endokrine Augensymptome sowohl gleichzeitig mit einer BASEDOW-Hyperthyreose manifest werden können, wie auch der Hyperthyreose vorausgehen oder nachfolgen können. Zudem können sich endokrine Augensymptome im Rahmen einer konsequenten Hyperthyreosetherapie mit der Hyperthyreose zurückbilden, aber auch persistieren oder aggravieren. Diese dann resultierende sogenannte euthyreote endokrine Ophthalmopathie ist das nosologische Äquivalent der in dieser Arbeit geschilderten therapeutischen Bemühungen. Offenbar kommt dabei der "Euthyreose" eine besondere Bedeutung zu; es sind ebenfalls klinische Erfahrungen, die z. B. vor einer abrupten Änderung der Schilddrüsenfuktion warnen lassen, etwa der Struma-Operation bei einer floriden BASEDOW-Hyperthyreose, da dann die Augensymptome dramatisch eskalieren können (28).

Die vorliegende Arbeit konnte den Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie bei 108 Patienten berücksichtigen: bei 84 Patienten mit sogenannter euthyreoter endokriner Ophthalmopathie fand sich in 80 % eine Remission bzw. Besserung und bei 24 Patienten mit instabiler Euthyreose (= passagerer Hyperthyreose) in 9 %, da die Zeichen der Überfunktion stets durch eine milde antithyreoidale Therapie abgefangen werden konnten. Eine Euthyreose im weitesten Sinne, die neben der klinisch und laborchemisch zu kontrollierenden Stoffwechsellage auch eine Minderung oder Meidung körperlicher und psychischer Stress-Situationen einschließen dürfte, erscheint als wesentliche Voraussetzung für eine Besserung der Augensymptome. So haben denn sämtliche hier berücksichtigten Patienten - unabhängig von jeglichen anderen therapeutischen Maßnahmen - eine Basistherapie mit einem Schilddrüsenhormonpräparat erhalten, wobei einem Thyroxin-Präparat der Vorzug gegeben wurde. Die Vermeidung eines Kombinationspräparates geht von zwei Vorstellungen aus, daß nämlich Trijodthyronin - das in den Kombinationspräparaten enthalten ist - sowohl die Augensymptomatik verstärken kann (die Trijodthyroninspiegel sind bei florider Ophthalmopathie erhöht), wie auch den früher postulierten supressiven "antiexophthalmogenen" Effekt auf die Hypophyse gar nicht ausüben kann, da die thyreotrope Inkretion bei florider endokriner Ophthalmopathie ohnedies supprimiert ist: der TRH-Test ist in der Regel negativ.

Ad 2) Die Anwendung von Glukokortikoiden ist eine seit Jahrzehnten bei der endokrinen Ophthalmopathie geübte Therapie (15), wobei man früher eine antiinflammatorische und ödementquellende Wirkung in den Vordergrund stellte, während heute auch eine immunsuppressive Wirkung postuliert werden kann. Die Glukokortikoidanwendung erfolgt systemisch d. h. oral, wobei meist mit einem sogenannten Stoß begonnen wird, der dann in einer circadianen alternierenden Therapie mündet, etwa in der Applikation von 15 mg Prednisolon

jeden zweiten Morgen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der medikamentösen Therapie u. a. mit der Zahl der endokrinen Augensymptome und deren Besserung in Bezug gebracht; so hatten z. B. 52 Patienten zwei Augensymptome und 50 Patienten drei und mehr Augensymptome.
Die alleinige Applikation eines Thyroxinpräparates führte bei etwa 58 % der Patienten mit zwei Augensymptomen und bei etwa 60 % der Patienten mit drei oder mehr Augensymptomen zu einer Remission: hier möchte man von einer gewissen "Spontanremission" sprechen, da das Thyroxinpräparat keinen direkten Einfluß auf die Augensymptomatik genommen haben dürfte. 16 Patienten mit zwei Augensymptomen und 14 Patienten mit drei und mehr Augensymptomen wurden neben der Basismedikation von Thyroxin zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt: bei etwa 25 % (2 Symptome) bzw. 13 % (3 Symptome) fand sich eine Remission und bei 36 % (2 Symptome) bzw. 80 (!) (3 Symptome) konnte eine deutliche Besserung registriert werden; bedenkt man, daß es sich bei letzterer Gruppe (3 und mehr Symptome) um Patienten handelt, die stets einen Exophthalmus und Augenmuskelparesen aufwiesen, so ist eine Erfolgsrate von über 90 % mit einer kombinierten Therapie von Thyroxin und Glukokortikoiden bemerkenswert. Verfolgt man katamnestisch die Krankengeschichten dieser Patienten, so findet man Fälle, die noch 5 bis 10 Jahre nach Manifestation der Augensymptome bei konsequenter Einhaltung einer Euthyreose (Thyroxinmedikation) und interkurrenter Therapie mit Glukokortikoiden eine Remission der Symptome bieten.

Es sei wiederholt, daß bei der Beurteilung des Therapieerfolges nur die subjektiven Angaben der Patienten und die objektivierbaren Symptome Exophthalmus, Lidödeme, Augenmuskelparesen und Sympathikotonie zur Verfügung standen, da bisher für die endokrine Ophthalmopathie relevante Laborparameter, z. B. Antikörpertiter o. ä. fehlen, so daß im Einzelfall nicht gesagt werden kann, welches Therapieverfahren den Ausschlag für eine Besserung oder Remission gegeben hat. Dies gilt auch für das in dieser Arbeit erstmals berücksichtigte Medikament Venalot, das als Lymphokinetikum bezeichnet wird.

Ad 3) Die Therapie der endokrinen Ophthalmopathie mit einem Lymphokinetikum folgte der Vorstellung, daß es sich bei den endokrinen Augensymptomen letztlich um lokale Myxödeme handelt, d. h., um mucinöse Schwellungen in den retrobulbären und periokulären Geweben und Muskeln, die vor allem auf dem Lymphweg zum Abfluß gebracht werden könnten. Der Nachweis der okulären Lymphbahnen konnte erst kürzlich erbracht werden (11,23). Die lymphokinetische Wirkung des Cumarin-Rutinderivates Venalot wurde durch Studien von FÖLDI erbracht (8). Venalot wurde - neben Thyroxin - bei 6 Patienten mit 2 Augensymptomen eingesetzt: in etwa 60 % zeigte sich eine Besserung bzw. Remission (nur 2 Patienten mit 3 Augensymptomen erhielten zusätzlich Venalot: bei beiden konnte eine Besserung registriert werden). Sehr erfolgreich erwies sich die Kombination von Thyroxin, Glukokortikoiden und Venalot: bei allen Patienten mit zwei Augensymptomen (n = 4) und bei über 90 % der Patienten mit drei und mehr Augensymptomen (n = 10) konnte eine Besserung bzw. Remission der Augensymptome objektiviert werden. Diese bisher nicht beschriebene, zusätzliche Möglichkeit, gab Anlaß für eine Doppelblindstudie bei Patienten mit euthyreoter endokriner Ophthalmopathie in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf: die Studie wird Ende 1981 abgeschlossen sein und darüber Auskunft geben, ob der Einsatz eines Lymphokinetikums bei der endokrinen Ophthalmopathie therapeutisch hilfreich sein kann.

Die Anwendung nicht-internistischer Maßnahmen bei der endokrinen Ophthalmopathie betrifft vor allem die Augenheilkunde (z. B. Tarsorrhaphie, Therapie von Konjunktivitis und Keratitis sowie Pseudo-Glaukom) und die Radiologie: 18 der hier berücksichtigten Patienten wurden wegen eines sogenannten progredienten "malignen" Exophthalmus einer retrobulbären Röntgenbestrahlung zugeführt, wobei die Herddosis zwischen 1300 und 3000 rad betrug, appliziert in etwa 10 fraktionierten Dosen.

Auch diese Patienten wurden stets mit Thyroxin, 11 zusätzlich mit Glukokortikoiden und die übrigen auch mit Venalot behandelt. Die meist als "ultima ratio" eingesetzte Radiatio konnte 14 der 18 Patienten weitere Hilfe im Sinne einer Besserung bringen. Diese sogenannte Orbitaspitzenbestrahlung wird allerdings vielerorts gar nicht oder mit sehr unterschiedlicher Indikation eingesetzt, wie GRAUTHOFF et al. (9) sowie UTEH et al. (44) in jüngsten Publikationen gezeigt haben.

Diese Diskussion der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten weist letztlich vor allem auf das Dilemma hin, in dem sich der behandelnde Arzt nach wie vor befindet: einer massiven klinischen Symptomatik stehen nur begrenzte Kenntnisse zur Pathophysiologie dieser Symptome und keinerlei "direkte" Therapie zur Verfügung. Die vorliegende Arbeit hat durch katamnestische Untersuchungen zeigen können, daß vor allem die Gewährung einer steten Euthyreose mittels Thyroxin-Präparaten, die intermittierende "immunsuppressive" Anwendung von Glukokortikoiden und der Einsatz eines Lymphokinetikums bei etwa 80 % der Patienten eine Hilfe im Sinne einer Besserung der Augensymptome bzw. einer Verringerung der Augensymptome wie auch - selten - zu einer vollständigen Remission sein können. Bei Patienten, die bereits in den ersten zwei Jahren nach Manifestation einer Therapie zugeführt wurden, lag die Versagerquote bei nur 18 %; wurde die wie auch immer geartete Therapie erst später begonnen, konnte in 30 % keinerlei Therapieerfolg registriert werden.

Demnach sollte unabhängig von der symptomatischen Wirkung der Medikation noch mehr Wert auf die Frühdiagnose einer endokrinen Ophthalmopathie gelegt werden, um wenigstens die jetzt zur Verfügung stehenden Therapiechancen auch nutzen zu können.

K. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der nach wie vor ungeklärten Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie versucht diese Studie aufzuzeigen, welche Chancen eine internistische Therapie hat, und wovon diese Chancen abhängen, um die Prognose der endokrinen Ophthalmopathie günstig zu beeinflussen.

Um Antwort auf diese Fragen geben zu können, wurde bei 148 Patienten eine katamnetsiche Untersuchung durchgeführt. Bei 108 Patienten fand eine Therapiekontrolle statt.

Bei den 108 Patienten mit florider endokriner Ophthalmopathie zeigte sich eine Geschlechtsverteilung von männlich zu weiblich wie 1 : 5,4; 75 % der Patienten waren zwischen 30 und 60 Jahren alt.
Bestand gleichzeitig oder vor Auftreten der Augensymptome eine hyperthyreote Stoffwechsellage, lag also eine sekundäre endokrine Ophthalmopathie vor, so manifestierten sich mehr Augensymptome als bei einer primären endokrinen Ophthalmopathie. Drei und mehr Symptome kamen in 51 % bei der sekundären und in 39 % bei der primären endokrinen Ophthalmopathie vor.

Als internistische Maßnahmen kamen zur Anwednung:

1) Schilddrüsenhormone, um eine ausgeglichene euthyreote Stoffwechsellage zu garantieren,

2) Glukokortikoide als entzündungshemmende und immunsuppressive Medikation,

3) ein Lymphokinetikum, um einen besseren Lymphabfluß zu erreichen,

4) eine antiphlogistische und antiödematöse Bestrahlung des Retrobulbärraumes, wobei die Indikation dazu ebenfalls in der Schilddrüsen-Ambulanz gestellt worden ist.

Alle Patienten erhielten Schilddrüsenhormone, d. h. L-Thyroxin, als Basistherapie. Glukokortikoide, ein Lymphokinetikum und die Retrobulbärbestrahlung wurden um so häufiger angewendet, je höher die Anzahl der Augensymptome war.

Bei Vorliegen von nur einem Symptom erhielten 20 % dieser Patienten Glukokortikoide; Patienten, die zwei Symptome aufwiesen, wurden in 56 % der Fälle mit Glukokortikoiden behandelt, und Patienten, die drei und mehr Symptome zeigten, sogar in 77 % der Fälle.

Erfolge bzw. Mißerfolge hängen weitgehend von der Anzahl der Augensymptome, der frühen Diagnosestellung und dem Alter der Patienten ab.

Bei den 7 Patienten mit einem Symptom konnte in 57 % eine Remission, in 14 % eine Besserung und in 29 % keine Änderung der Symptome festgestellt werden.
Bei den Patienten mit zwei Symptomen konnte in 37 % eine Remission, in 41 % eine Besserung und in 25 % keine Änderung gesehen werden.
Bei den 50 Patienten mit drei und mehr Symptomen ist in 18 % eine Remission, in 68 % eine Besserung und in 14 % keine Änderung aufgetreten.

Je jünger die Patienten waren, desto eher konnte eine Remission erfolgen; bei den Patienten, die unter 40 Jahre alt waren, betrug die Versagerquote der Therapie nur 9,8 %, zwischen 40 und 50 Jahren 21,4 %, bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren 23,8 % und bei Patienten über 60 Jahre sogar 41,7 %.
Hierbei erscheint bemerkenswert, daß in höherem Lebensalter sich öfter mehr Augensymptome manifestierten; diese Patienten kamen später als jüngere zur Diagnose und damit zur Therapie.
So fanden sich drei und mehr Augensymptome bei den Patienten unter 30 Jahren in 28,6 %, bei Patienten zwischen 30 und 40 in 36,8 %, bei Patienten zwischen 40 und 50 in 50 %,

bei Patienten zwischen 50 und 60 in 42,9 % und bei Patienten, die über 60 Jahre alt waren, in 75 %.

Eine Aussage über bestimmte symptombezogene therapeutische Möglichkeiten ist schwierig, da im Interesse der Patienten alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, und eine kontrollierte Therapiestudie schwer zu verantworten ist.
Glukokortikoide und ein Lymphokinetikum haben sich als für eine medikamentöse Therapie geeignete Pharmaka erwiesen.

Entscheidend für eine günstige Prognose ist die frühzeitige Diagnosestellung. Bei Patienten, die innerhalb der ersten zwei Jahre nach Manifestation einer endokrinen Ophthalmopathie eine Therapie erhielten, lag die Versagerquote bei 18 %, bei Patienten, deren Therapie später als zwei Jahre nach Symptommanifestation beginnt, lag die Versagerquote bei 29 %.

Demnach ist eine frühzeitige Diagnose, eine ausgeglichene Stoffwechsellage und der Einsatz aller derzeit zur Verfügung stehenden Therapeutika Voraussetzung für eine gute Prognose des Leidens, dessen Ursache bisher nicht bekannt ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1) v.BASEDOW, C.A.
Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle.
Wschr. f.d.ges.Heilk. 14,197 (1840)

2) BÖRNER, W.
Diagnostik und Therapie von Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie.
Therapiewoche 27,469 (1977)

3) BURROW, G.N.
MITCHELL, M.S.
HOWARD, R.O.
MORROW, L.B.
Immunsuppressive therapy for the eye change of GRAVES' disease.
J.Clin.Endocr. 31,307 (1970)

4) DONALDSON, S.S.
BAGSHAW, M.A.
KRISS, J.P.
Supervoltage orbital radiotherapy for GRAVES' ophthalmopathy.
JCE & M 37,276 (1973)

5) EMRICH, D.
BAY, V.
FREYSCHMIDT, P.
HACKENBERG, K.
HERRMANN, K.
v.ZUR MÜHLEN, A.
PICKARDT, C.R.
SCHNEIDER, C.
SCRIBA, P.C.
STUBBE, P.
Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Dtsch.Med.Wschr. 102,1261 (1977)

6) FENZI, G.
HASHIZUME, K.
ROUDEBUSH, C.P.
DEGROOT, L.J.
Changes in thyroid-stimulating immunglobulines during antithyroid therapy.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48,572 (1979)

7) FISCHEDICK, O.
ULLERICH, K.
Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Nuklearmedizinische und strahlentherapeutische Gesichtspunkte.
Ber.Dtsch.Ophthalmol.Ges. 76,275 (1979)

8) FÖLDI, M.
KOVACH, Á.G.B.
VARGA, L.
ZOLTÁN, Ö.T.
Die Wirkung des Melilotus-Präparates Esberiven auf die Lymphströmung.
Ärztl.Forsch. 16,99 (1962)

9) GRAUTHOFF, H.
WUTTKE, H.
FROMMHOLD, H.
Zur Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie.
Strahlentherapie 156,469 (1980)

10) GRAVES, J.R.
Newly observed affection of the thyroid gland in females. Its connection with palpitation and with fits of hysteria.
London Med.Surg.J. 7,516 (1835)

11) GRÜNTZIG, J.
Tierexperimentelle Studien zur Lymphdrainage des Auges.
Habilitationsschrift.Düsseldorf 1977

12) HEINZE, H.G.
PICKARDT, C.R.
BRAND, H.
Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie mit 18-MeV-Bremsstrahlung.
Strahlentherapie 148,226 (1974)

13) HORST, W.
GLANZMANN, Ch.
Die endokrine Ophthalmopathie aus der Sicht des Nuklearmediziners und des Radiotherapeuten.
Klin.Mbl.Augenheilk. 174,969 (1979)

14) HORSTER, F.A. Tierexperimentelle und klinische Befunde zur Pathogenese und Klinik der endokrinen Ophthalmopathie. Habilitationsschrift.Düsseldorf 1965

15) HORSTER, F.A. Pathogenese und Klinik der endokrinen Ophthalmopathie. Med. Klinik 62,1 (1967)

16) HORSTER, F.A. Zur Pathophysiologie und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76,771 (1970)

17) HORSTER, F.A. Diagnose und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Med. Klin. 72, 1277 (1977)

18) HORSTER, F.A. Klinik und Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie. Referat: Arbeitstagung Sektion Schilddrüse am 22.4.1977 Kettwig

19) HORSTER, F.A. Schilddrüsenkrankheiten Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1977

20) HORSTER, F.A. Stimulating autoimmunologic reactions: therapeutic consequences. in: KLEIN, E., HORSTER, F.A. (eds.): Autoimmunity in thyroid diseases. F.K.Schattauer, Stuttgart, New York 1979

21) KIDD, A.
OKITA, N.
v.ROW, V.
VOLPE, R. Immunologic aspects of GRAVES' and HASHIMOTO's diseases. Metabolism. 29,80 (1980)

22) KLEIN, E.
KRACHT, J.
KRÜSKEMPER, H.L.
REINWEIN, D.
SCRIBA, P.C.
Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen.
Dtsch.Med.Wschr. 98,2249 (1973)

23) KRISS, J.P.
Radioisotopic thyroidlymphography in patients with GRAVES' disease.
J.Clin.Endocr. 31,315 (1970)

24) MANN, K.
SCHÖNER, W.
MAIER-HAUFF, K.
ROTHE, R.
JÜNGST, D.
KARL, H.J.
Vergleichende Untersuchungen der endokrinen Ophthalmopathie mittels Ultrasonographie, Computertomographie und Fischbioassay.
Klin.Wochenschr. 57,831 (1979)

25) MILTON, T.
HEARN, W.
GRAVES' disease and the thyrotrophin receptor.
Trends.Biochem.Sci. 5,75 (1980)

26) MISLIN, H.
Die funktionelle Organisation der vasomotorischen Lymphdrainage.
in: GREGL, A. (Hrsg.): Lymphographie und Pharmakolymphographie.
G.Fischer Verlag, Stuttgart 1975

27) MUNRO, R.E.
LAMKI, L.
v.ROW, V.
VOLPÉ, R.
Cell-mediated immunity in the exophthalmus of GRAVES' disease as demonstrated by the Migration Inhibition Factor (MIF) test.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37,286 (1973)

28) OBERDISSE, V.
KLEIN, E.
REINWEIN, D. (Hrsgs.)
Die Schilddrüse und ihre Krankheiten.
G.Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

29) PICKARDT, C.R.
BOERGEN, K.P.
HEINZE, H.G.
Endokrine Ophthalmopathie.
Internist 15,497 (1974)

30) PARVING, H.-H.
HANSEN, J.M.
NIELSEN, St.L.
ROSSING, N.
MUNCK, O.
LASSEN, N.A.
Mechanisms of edema formation in myxedemea - increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage.
New Engl.J.Med. 301,460 (1979)

31) REINWEIN, D.
Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie.
Dtsch.Med.Wschr. 104,758 (1979)

32) REINWEIN, D.
Therapie der endokrinen Ophthalmopathie.
Dtsch.Med.Wschr. 104,792 (1979)

33) SCHLEUSENER, H.
Pathogenese der "endokrinen" Orbitopathie.
Therapiewoche 27,5845 (1977)

34) SCHLEUSENER, H.
Behandlung der "endokrinen" Orbitopathie.
Therapiewoche, 28,5109 (1978)

35) SCHLEUSENER, H.
Pathogenese des Morbus BASEDOW.
Int.Welt 5,173 (1978)

36) SCHLEUSENER, H.
Diagnostische Verfahren zur Erkennung der Hyperthyreose und der "endokrinen" Orbitopathie.
Int.Welt 2,48 (1979)

37) SCHLEUSENER, H.
Die Pathogenese der Hyperthyreose und der "endokrinen" Orbitopathie.
Der Nuklearmediziner 3,163 (1980)

38) SOLEM. J.H.
SEGAARD, E.
YTTEBORG, J.
The course of endocrine ophthalmopathy during anti-thyroid therapy in a prospective study.
Acta.Med.Scand. 205,111 (1979)

39) SOLOMON, D.H.
CHOPRA, I.J.
CHOPRA, U.
SMITH, F.J.
Identification of subgroups of euthyroid GRAVES' ophthalmopathy.
New Engl.J.Med. 296,181 (1969)

40) ULLERICH, K.
FISCHEDICK, O.
Radiojodelimination der Schilddrüse bei endokriner Ophthalmopathie.
Ber.Dtsch.Ophthalmol.Ges.Heidelberg 1968

41) ULLERICH, K.
FISCHEDICK, O.
Endokrine Ophthalmopatie. Klinische Symptomatik, Klassifikation, diagnostische Einordnung,Behandlungsindikationen.
Röntgen-Bl. 29,331 (1976)

42) ULLERICH, K.
FISCHEDICK, O.
Spezialuntersuchungen, insbesondere nuklearmedizinische Methoden, zum Nachweis einer endokrinen Ophthalmopathie.
in: ULLERICH, K. (Hrsg.):
Die gezielte Diagnostik raumforderner Prozesse der Orbita.
F.Enke Verlag, Stuttgart 1976

43) ULLERICH, K.
FISCHEDICK, O.
Nuklearmedizinische Methoden in der Differentialdiagnose der endokrinen Ophthalmopathie.
Ber.Dtsch.Ophthalmol.Ges. 76,265 (1979)

44) UTECH, Chr.
PFANNENSTIEL, P.
BRUNK, G.
WULLE, K.G.
ADAM, W.
MAIER, R.
BIELER, E.U.
SIMON, R.-S.
Diagnostik und Therapie der "endokrinen" Ophthalmopathie.
Int.Welt, 3,285 (1980)

45) VOLPÉ, R.
The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function. With special emphasis on autoimmune thyroid disease.
Ann.Intern.Med. 87,86 (1977)

46) VOLPÉ, R.
EDMONDS, M.
LAMKI, L.
v.CLARKE, P.
v.ROW, V.
The pathogenesis of GRAVES' disease: a disorder of delayed hypersensivity?
Mayo Clin.Proc. 47,824 (1972)

47) WALTHER, E.M.
Zur Bedeutung des Migrations-Inhibitions-Faktors, genannt MIF, bei der Diagnose einer endokrinen Ophthalmopathie.
Dissertationsschrift.Düsseldorf 1976

48) WALL, J.R.
STRAKOSCH, C.R.
FANGS, S.L.
INGBAR, S.H.
BRAVERMANN, L.E.
Thyroid binding antibodies and other immunological abnormalities in patients with GRAVES' ophthalmopathy: effect of treatment with cyclophosphamide.
Clin.Endocrinol. 10,79 (1979)

49) WENZEL, K.W.
SCHLEUSENER, H.
WEISE, W.
Durch externe Schilddrüsenbestrahlung ausgelöste Hyperthyreose und endokrine Ophthalmopathie.
Dtsch.Med.Wschr. 99,2036 (1974)

50) WERNER, S.C.
Classification of the eye changes of GRAVES' disease. J.Clin.Endocr. 69,982 (1969)

51) WERNER, S.C.
Modification of the classification of the eye changes in GRAVES' disease: recommandations of the adhoc committee of the American Thyroid Association. J.Clin.Endocr. 44,203 (1977)

52) WILDMEISTER, W.
HORSTER, F.A.
Zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Dtsch.Med.Wschr. 97,1708 (1972)

53) WILDMEISTER, W.
HORSTER, F.A.
MILLER, A.
REINGANS, J.
Gehalt an sauren Mukopolysacchariden im Retrobulbärgewebe unter Einwirkung verschiedener Pharmaka. Med.Welt. 41,1652 (1977)

54) WILDMEISTER, W.
LEICHT, E.
HORSTER, F.A.
Die endokrine Ophthalmopathie. Fortschr. Med. 96,707 (1978)

55) WINAND, R.J.
DEWOLF, M.
CONSIGLIO, E.
KOHN, L.D.
Autoimmunity, the thyrotropin receptor, and exophthalmos. in: KLEIN, E., HORSTER, F.A. (eds.) Autoimmunity in thyroid diseases F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1979

56) WUTTKE, H.
SCHLIETER, D.
KRÜCK, F.
Die endokrine Orbitopathie bei diffuser Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie. Klin.Wochenschr. 57,69 (1979)

Herrn Professor Dr. F. A. Horster danke ich
für die Bereitstellung des Themas und für seine
engagierte, beratende Begleitung.

- Lebenslauf -

Am 22. Mai 1955 wurde ich, Susanne Maria Thor, geb. Vedder, als Tochter des Kaufmanns Hugo Vedder und seiner Ehefrau Gerda Vedder, geb. Lind, in Düsseldorf geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit, von 1962 bis 1966 in der Ludgerischule Lüdinghausen, besuchte ich ab 1966 die St. Antonius-Schule Lüdinghausen, staatlich anerkanntes, privates neusprachliches Mädchengymnasium. Dort legte ich 1974 das Abitur ab.

Nach Absolvierung des Krankenpflegedienstes in der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Dortmund begann ich mein medizinisches Studium mit dem Wintersemester 1974/75 an der Universität Düsseldorf. Im Frühjahr 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung in Düsseldorf. Nach zwischenzeitlicher Famulatur legte ich im Frühjahr 1978 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und im Frühjahr 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, beide in Düsseldorf.

Am 4. Oktober 1980 heiratete ich Herrn cand. med. Norbert Thor.

Im Frühjahr 1981 möchte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegen.